

PCT

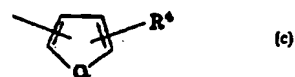
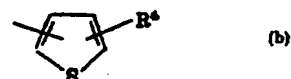
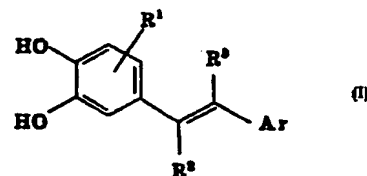
世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07C 255/36, 255/37, 255/38, C07D 307/42, 307/52, 307/81, 307/83, 333/24, 333/28, 333/32, 333/38, 333/60, A61K 31/275, 31/34, 31/38		A1	(11) 国際公開番号 WO 94/20456
		(43) 国際公開日 1994年9月15日(15.09.94)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00390 (22) 国際出願日 1994年3月10日(10. 03. 94)		(74) 代理人 森内尚子(MORIUCHI, Hisako)(JP/JP) 〒233 神奈川県横浜市港南区日野南1丁目20番7号 Kanagawa, (JP)	
(30) 優先権データ 特願平5/74992 1993年3月10日(10. 03. 93) JP 特願平5/182027 1993年6月28日(28. 06. 93) JP 特願平5/212097 1993年8月5日(05. 08. 93) JP 特願平5/225030 1993年8月19日(19. 08. 93) JP		(74) 代理人 弁理士 須藤政彦(SUDO, Masahiko) 〒130 東京都墨田区両国3丁目26番2号 リグゾーシア・T601 Tokyo, (JP)	
(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 森永乳業株式会社(MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.)(JP/JP) 〒108 東京都港区芝五丁目33番1号 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AU, CA, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 著本弘一(HASHIMOTO, Koichi)(JP/JP) 〒245 神奈川県横浜市泉区西が岡1丁目27番2号 クエスト山手台203 Kanagawa, (JP) 山田明男(YAMADA, Akio)(JP/JP) 〒253 神奈川県茅ヶ崎市本村2丁目1番8号 サマックス湘南206 Kanagawa, (JP) 浜野弘一(HAMANO, Hirokazu)(JP/JP) 〒259-11 神奈川県伊勢原市伊勢原4丁目644番3号 薬師台ハイブB-202 Kanagawa, (JP) 森 繁広(MORI, Shigehiro)(JP/JP) 〒228 神奈川県座間市東原5丁目1番15号407 さがみ野さくら Kanagawa, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : STILBENE DERIVATIVE AND STILBENE ANALOG DERIVATIVE, AND USE THEREOF

(54) 発明の名称 スチルベン誘導体とスチルベン同族体誘導体及びそれらの用途



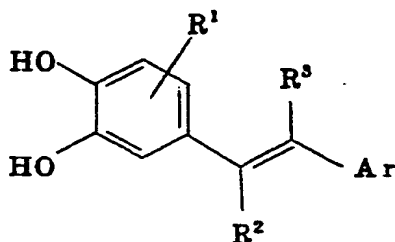
(57) Abstract

A compound with a 12-lipoxygenase inhibitor activity, represented by general formula (I), a precursor therefor, and a medicine containing the same, wherein R¹ represents hydrogen or hydroxy; one of R² and R³ represents hydrogen, while the other cyano; and Ar represents (a), (b) or (c), wherein R⁴ represents hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, trifluoromethyl or cyano.

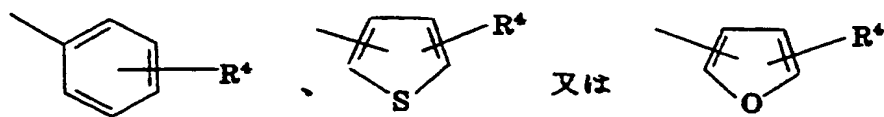
BEST AVAILABLE COPY

(57) 要約

一般式



〔式中 R¹ は、水素原子又は水酸基を示し、R² 及び R³ は、一方が水素原子を、他方がシアノ基を示し、Ar は、



(式中 R⁴ は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、又はシアノ基を示す。)

を示す。]

で示される、12-リボキシゲナーゼ阻害作用を有する化合物、並びにその前駆体化合物、及び該化合物を含有する医薬。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	CZ	チェコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュー・ジーランド
AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	ES	スペイン	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	ML	マリ	TG	トゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	IT	イタリア	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	JP	日本	NE	ニジェール	US	米国
CN	中国	KE	ケニア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェコスロヴァキア	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム

明細書

スチルベン誘導体とスチルベン同族体誘導体及びそれらの用途

技術分野

- 5 本発明は、12-リポキシゲナーゼを選択的に阻害する新規スチルベン誘導体とスチルベン同族体誘導体、 α 、 β -ジアリールアクリロニトリル誘導体、及びこれらの化合物を有効成分として含有する医薬に関するものであり、更に詳しくは、本発明は、12-リポキシゲナーゼ経路における12-リポキシゲナーゼの活性を選択的に
- 10 に阻害する作用を有するスチルベン誘導体とスチルベン同族体誘導体、 α 、 β -ジアリールアクリロニトリル誘導体、及び当該化合物を有効成分として含有する動脈硬化、血管攣縮等の循環器系各種疾患の予防、治療、ある種の癌（ルイス肺癌等）の転移の予防等を目的とした薬剤として有用な12-リポキシゲナーゼを選択的に阻害
- 15 する医薬に関するものである。

- また、本発明は、生体内で修飾部分が開裂・切断され、12-リポキシゲナーゼを選択的に阻害する物質を生成し得る新規スチルベン誘導体とスチルベン同族体誘導体、及びこれらの化合物を有効成分として含有する医薬に関するものであり、更に詳しくは、本発明
- 20 は、生体内で修飾部分が開裂・切断され、12-リポキシゲナーゼ経路における12-リポキシゲナーゼの活性を選択的に阻害する化合物に変換し得るスチルベン誘導体とスチルベン同族体誘導体（以下前駆体と記載することがある）、及び当該前駆体を有効成分として含有する動脈硬化、血管攣縮等の循環器系各種疾患の予防、治療
- 25 、ある種の癌の転移の予防等を目的とした薬剤として有用な12-リポキシゲナーゼを選択的に阻害する医薬に関するものである。
- 本明細書において、百分率の表示は、特に断りのない限り、重量による値を意味するものである。

背景技術

アラキドン酸カスケードには、5-リボキシゲナーゼ経路と呼ばれる代謝経路が存在し、アラキドン酸は、5-リボキシゲナーゼの作用により5-ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸（以下5-
5 H P E T Eと記載することがある）に変換されること等が知られている（室田誠逸編，「プロスタグランディンと病態」，東京化学同人，1984年）。

この化合物を中間体として、各種ロイコトリエン類が生合成されることが知られており（室田誠逸編，「プロスタグランディンと病
10 態」，東京化学同人，1984年）、それらのロイコトリエン類のうち、例えば、ロイコトリエンB₄は、強力な白血球遊走作用を有し、炎症のメディエーターであること、また、ロイコトリエンC₄及びD₄は、喘息のメディエーターであること等が知られている（
15 室田誠逸編，「プロスタグランディンと病態」，東京化学同人，1984年）。

従って、これらのロイコトリエン類の生合成系の初発酵素である5-リボキシゲナーゼを有効に阻害し得る薬剤があれば、ロイコトリエン類の過剰産生に起因する種々の疾患（例えば、アレルギー性疾患、気管支喘息、浮腫、各種炎症性疾患等）の予防、治療効果を
20 期待し得るとの観点から、5-リボキシゲナーゼに対して阻害作用を有する薬物の探索が広範に行われている。

一方、アラキドン酸カスケードには、12-リボキシゲナーゼ経路と呼ばれる代謝経路が存在する。12-リボキシゲナーゼは、血小板等に多く存在する酵素であり、アラキドン酸に作用して12-
25 ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸（以下12-H P E T Eと記載することがある）を生成させ、この化合物は、還元されて12-ヒドロキシエイコサテトラエン酸（以下12-H E T Eと記載することがある）となる。

この12-リボキシゲナーゼ経路における代謝産物の生理的意義

については、5-リボキシゲナーゼ経路におけるそれと比較して、従来、明確にされていなかったが、最近、その主要代謝産物である12-HPE TE及び12-HE TEを中心として、当該代謝産物の種々の生理活性が明らかにされている。

- 5 それらの生理活性を例示すれば、次のとおりである。すなわち、12-リボキシゲナーゼの代謝産物は、血小板の凝集、粘着等の機能調節、及び血管平滑筋細胞の遊走を促進して動脈硬化に関与している可能性が指摘されており（現代医療、第21巻、第11号、第3109～3113頁、1989年）、また、くも膜下出血後の血管攣縮の発生に12-HPE TEが何らかのイニシエーターとなっ
10 ている可能性が示唆されており（現代医療、第21巻、第11号、第3127～3130頁、1989年）、更に、12-HE TEがある種の癌細胞の血管内皮細胞への粘着、転移を促進することが示されている（現代医療、第22巻、増刊、第56～57頁、199
15 0年）。

以上のような事実から、12-リボキシゲナーゼを阻害する物質が、動脈硬化、血管攣縮等の循環器系各種疾患の予防、治療、又はある種の癌の転移の予防を目的とした薬物として有効に使用し得るものと期待されている。

- 20 12-リボキシゲナーゼに対して阻害作用を有する物質としては、天然フラボノイドの1種であるバйкаレンが知られている〔バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ(Biochemical and Biophysical Research Communications)、第105巻、第3号、第1090～1095頁、1982年〕。
- 25 その他、ヒドロキサム酸誘導体（特開平1-216961号公報、特開平2-752号公報、特開平2-196767号公報等）、コ-ヒー酸誘導体（特開平1-275552号公報、特開平2-235852号公報等）等が知られている。

一方、スチルベン誘導体、及び α 、 β -ジアリールアクリロニト

リル誘導体に関しては、一般に、当該化合物は、化学的に合成又は天然界から分離、精製されているが、本発明の化合物に近似した化合物として、例えば、次の1)～6)のような化合物が知られている。

- 5 1) α -[(3, 4-ジヒドロキシフェニル)メチレン]-4-ニトロ・ベンゼンアセトニトリル [ジャーナル・オブ・ザ・ソサイエティー・オブ・ダイヤーズ・アンド・カラーリスト (Journal of the Society of Dyers and Colourists), 第92巻, 第1号, 第14頁, 1976年]
- 10 2) α -[(3, 4-ジヒドロキシ-5-ニトロフェニル)メチレン]-2-ピリミジンアセトニトリル [ジャーナル・オブ・コンピュータ・エイデッド・モレキュラー・デザイン (Journal of Computer-Aided Molecular Design), 第6巻, 第3号, 第253頁, 1992年]
- 15 3) α -[(3, 4-ジヒドロキシフェニル)メチレン]-3, 4-ジヒドロキシベンゼンアセトニトリル (米国特許第4, 015, 017号明細書)
- 4) 2-(p-アジドフェニル)-3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-アクリロニトリル (仏国発明特許第1, 513, 907号明細書)
- 20 5) α' -シアノ-3', 4'-ジヒドロキシ-4-スチルベンカルボン酸 (米国特許第2, 766, 271号明細書)
- 6) α -(ジフェニルメチレン)-3, 4-ジヒドロキシベンゼンアセトニトリル (西独国特許公開第2, 501, 443号明細書)
- 25

しかしながら、従来、これらの化合物が12-リボキシゲナーゼ阻害活性を有することは、全く知られていない。

ところで、12-リボキシゲナーゼは、5-リボキシゲナーゼの近縁酵素であり、いずれかの酵素を阻害する物質は、他方も阻害す

る可能性がある。事実、5-リポキシゲナーゼ阻害活性を有することが報告されている物質であって、12-リポキシゲナーゼに対しても阻害活性を示すものが知られており、大部分のヒドロキサム酸誘導体がその例である。

- 5 このような阻害活性の選択性に関しては、その利用目的にもよるが、前記循環器系疾患、癌の転移等のように主として12-リポキシゲナーゼ代謝産物に起因すると考えられている疾病の予防、治療には、12-リポキシゲナーゼを強力、かつ選択的に阻害するような物質が望ましい。

10

発明の開示

- このような状況を踏まえ、本発明者らは、天然フラボノイドの1種であるバイカレンが比較的強い12-リポキシゲナーゼ阻害活性及び比較的高い選択性を有していることに着目し、この化合物を先
15 導化合物として使用し、その部分構造の改変又は修飾を行うことにより、強力、かつ高い選択性を有する12-リポキシゲナーゼ阻害化合物を創出することに成功し、本発明を完成した。

- また、一般に、ある化合物を医薬、例えば経口剤として利用する場合、その化合物が効率よく体内に吸収されることが、重要な要件
20 の一つである。その効率的な吸収を左右する重要な因子として、その化合物の有する脂溶性、極性等の性質がある。

- ところで、前記の化合物は、置換基の多様性からも類推されるように、脂溶性又は極性の程度が多岐にわたっている。従って、これらの化合物を、例えば経口剤として使用する場合、その化合物が腸
25 管等からの吸収に必ずしも適当な脂溶性、極性等の性質を有しているとは限らない。

そこで、本発明者らは、これらの化合物の種々の修飾化合物について、医薬として適当な脂溶性又は極性を付与することにより、効率よく生体内に吸収され、吸収後生体内に存在する酵素等の作用に

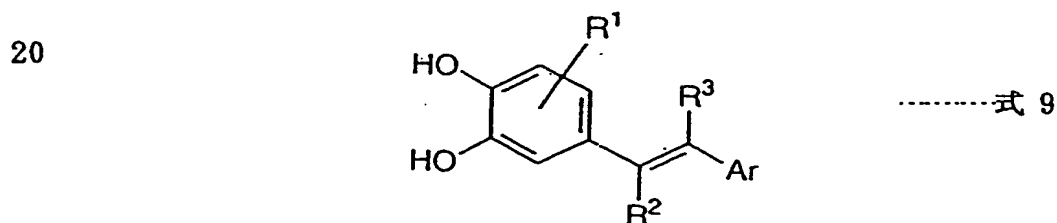
より、修飾部分が速やかに、又は目的によっては徐々に、開裂・切断されて修飾前の化合物が生成し得る、いわゆるプロドラッグの検討を行った結果、これらの化合物が共通して有するカテコール型水酸基のモノアシル体及びジアシル体が、前記目的に適合する化合物群であることを見出し、本発明を完成した。

本発明の目的は、12-リボキシゲナーゼを強力、かつ高い選択性をもって阻害し得る化合物を提供することである。

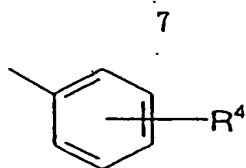
本発明の他の目的は、生体内に効率よく吸収され、生体内で修飾部分が開裂・切断されて12-リボキシゲナーゼを阻害する物質を生成し得る、いわゆるプロドラッグとしての用途を有する新規化合物のスチルベン誘導体とスチルベン同族体誘導体を提供することである。

本発明の他の目的は、12-リボキシゲナーゼの代謝産物によってもたらされる動脈硬化、血管攣縮等の循環器系各種疾患の予防、治療、及びある種の癌の転移の予防等を目的とした薬剤として有用であり、また、低毒性であり、かつ副作用の少ない12-リボキシゲナーゼを選択的に阻害する医薬を提供することである。

前記課題を解決する本発明の第1の態様は、次の一般式

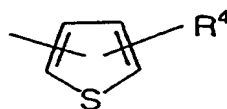


25 [ただし、式中R¹は、水素原子又は水酸基を示し、R²及びR³は、水素原子又はシアノ基を示し(ただし、R²とR³とは異なる)、及びArは、次の式10、式11又は式12の一般式



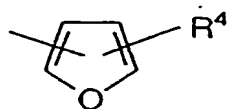
.....式 1 0

5



.....式 1 1

10



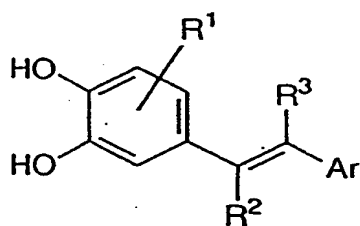
.....式 1 2

で示される基であり、式中 R^4 は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、又はシアノ基を示す。]

15 で示されるスチルベン誘導体又はスチルベン同族体誘導体、である。

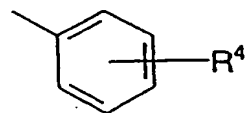
前記課題を解決する本発明の第 2 の態様は、次の一般式

20

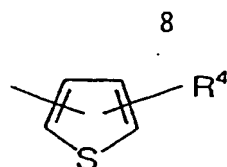


.....式 1 3

[ただし、式中 R^1 は、水素原子又は水酸基を示し、 R^2 及び R^3 は、水素原子又はシアノ基を示し(ただし、 R^2 と R^3 とは異なる
25)、及び Ar は、次の式 1 4、式 1 5 又は式 1 6 の一般式]



.....式 1 4



.....式 1 5

5



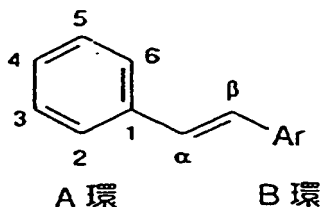
.....式 1 6

で示される基であり、式中 R^4 は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基
10 又はニトロ基を示す。]

で示されるスチルベン誘導体及びスチルベン同族体誘導体からなる群より選択される化合物又はそれらの混合物を有効成分として含有する医薬、である。

本発明の第 1 の態様の化合物は、次の一般式

15

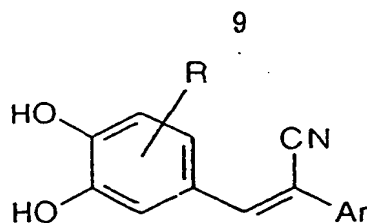


.....式 1 7

20 で示されるスチルベン、又はその一方のベンゼン環の複素環置換誘導体のスチルベン同族体であり、A 環に少なくとも 2 つのカテコール型水酸基を有し、B 環に水酸基を有せず、A 環と B 環を結ぶ二重結合のいずれかの炭素と結合したシアノ基を有することを特徴とするスチルベン誘導体又はスチルベン同族体誘導体に係るものである
25 。

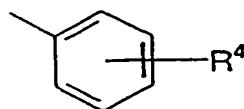
本発明の第 1 の態様に係る化合物の製造法を例示すれば次のとおりである。

次の一般式



.....式 1 8

- 5 (前記化学式において、R は、水素原子又は水酸基、Ar は、次の式 1 9、式 2 0 又は式 2 1 の一般式



.....式 1 9

10



.....式 2 0

15

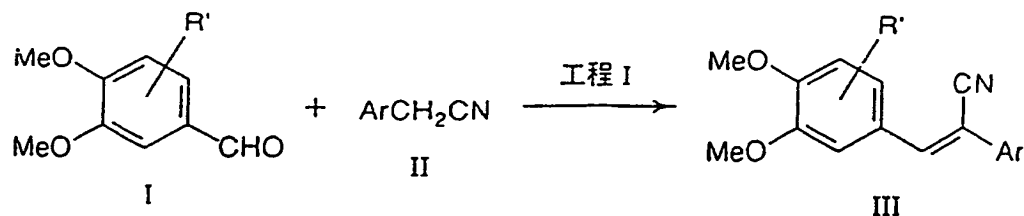


.....式 2 1

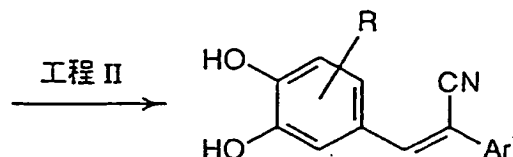
- で示される基であり、式中 R⁴ は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基
 20 又はニトロ基を示す。以下 Ar については、単に Ar と記載する)
 で示される化合物は、次の化学式に示される工程により合成することができる。

25

10



5



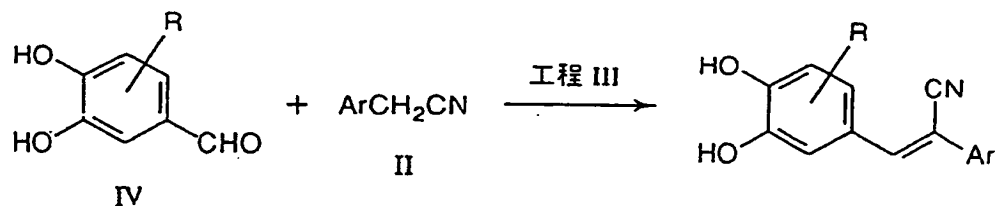
- 10 (前記化学式において、R は、水素原子又は水酸基、R' は、水素原子又はOMeを示す)

所望のベンズアルデヒド誘導体 (I) とアリールアセトニトリル (II) とをクネベナーゲル縮合として知られている反応条件で縮合させ、化合物 (III) を得ることができる (工程 I)。次いでこの化合物を、例えば、三臭化ホウ素、ヨウ化トリメチルシラン、塩化ピリジニウム等の脱メチル化試薬と反応させ、目的の化合物を得ることができる (工程 II)。

15

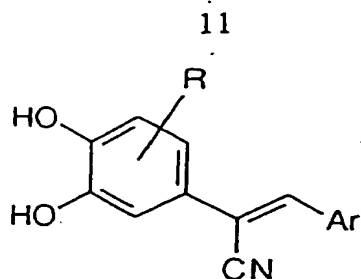
縮合反応に使用するアリールアセトニトリル (II) が比較的反応性の富む場合は、次の化学式

20



- 25 に示される工程によりヒドロキシベンズアルデヒド (IV) とクネベナーゲル縮合反応させて目的の化合物を得ることができる (工程 III)。

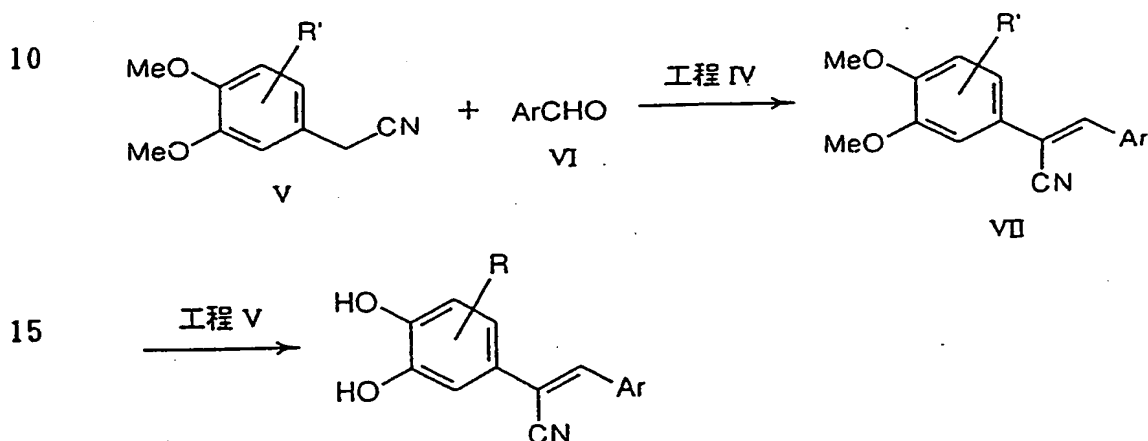
また、次の一般式



.....式 2 4

5

(前記化学式において、Rは、水素又は水酸基)
 で示される化合物は、次の化学式に示される工程により合成することが
 できる。



(前記化学式において、Rは、水素原子又は水酸基、R'は、水素
 20 原子又はOMeを示す)

所望のフェニルアセトニトリル誘導体(V)と芳香族アルデヒド
 (VI)とをクネベナーゲル縮合として知られている反応条件で縮
 合させ、化合物(VII)を得ることができる(工程IV)。次い
 でこの化合物を、前記工程IIと同様脱メチル化し、目的の化合物
 25 を得ることができる(工程V)。

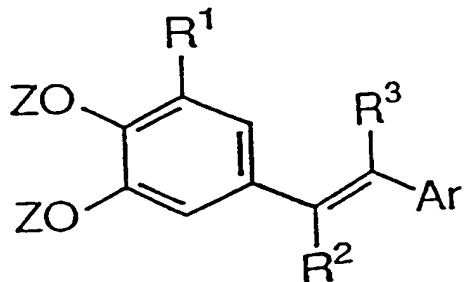
以上のようにして得られた本発明の化合物を、再結晶、クロマト
 グラフィー等の公知の精製方法により精製することができる。尚、
 本発明の化合物には、シス及びトランスの幾何異性体が存在するが
 、そのいずれもが本発明の化合物に含まれる。

本発明の上記化合物は、12-リボキシゲナーゼの阻害作用を選択的に有しているので、12-HETE、12-HETE等の12-リボキシゲナーゼ代謝産物の生成を抑制する作用を有し、当該化合物を有効成分として含有する本発明の12-リボキシゲナーゼ

5 を選択的に阻害する医薬は、これらの代謝産物に起因する動脈硬化、血管攣縮等の循環器系各種疾患の治療薬、又は予防薬として、更に、ある種の癌の転移の予防等を目的とした薬剤として有効に利用することができる。

前記課題を解決する本発明の第3の態様は、次の一般式

10

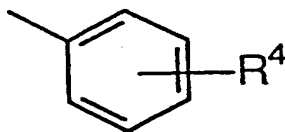


.....式15b

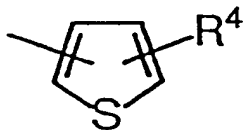
15

[ただし、式中R¹は水素原子又はOZを示し、R²及びR³は水素原子又はシアノ基を示し(ただし、R²とR³とは異なっている)、Arは次の式16b、式17b又は式18bの一般式

20

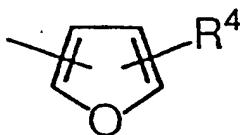


.....式16b



.....式17b

25

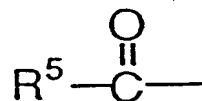


.....式18b

13

で示される基であり、式中 R^4 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基又はニトロ基を示し、Z は各々独立に水素原子又は次の式 19b の一般式

5



.....式 19b

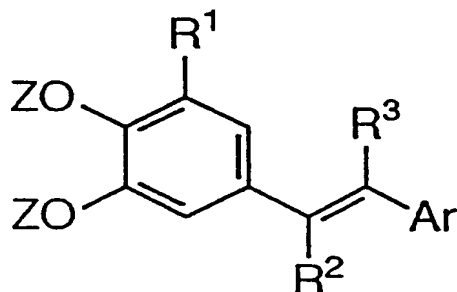
で示される基であり（ただし、全てが水素原子であることはない）、式中 R^5 は、炭素数 1 ～ 20 の直鎖又は分枝アルキル基又はアルケニル基を示す。]

10

で示されるスチルベン誘導体とスチルベン同族体誘導体、である。

前記課題を解決する本発明の第 4 の態様は、次の一般式

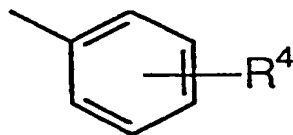
15



.....式 20b

[ただし、式中 R^1 は水素原子又は OZ を示し、 R^2 及び R^3 は水素原子又はシアノ基を示し（ただし、 R^2 と R^3 とは異なっている）、Ar は次の式 21b、式 22b 又は式 23b の一般式

20

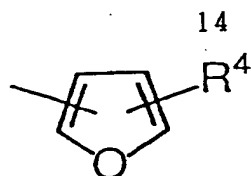


.....式 21b

25

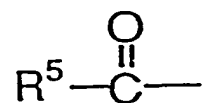


.....式 22b



.....式 2 3 b

5 5
 で示される基であり、式中 R^4 は水素原子、低級アルキル基、低級
 アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基又
 はニトロ基を示し、Zは各々独立に水素原子又は次の式 2 4 b の一
 般式



.....式 2 4 b

10

で示される基であり（ただし、全てが水素原子であることはない）
 、式中 R^5 は、炭素数 1 ～ 2 0 の直鎖又は分枝アルキル基又はアル
 ケニル基を示す。]

15 15
 で示されるスチルベン誘導体及びスチルベン同族体誘導体からなる
 群より選択される化合物又はそれらの混合物を有効成分として含有
 する医薬、である。

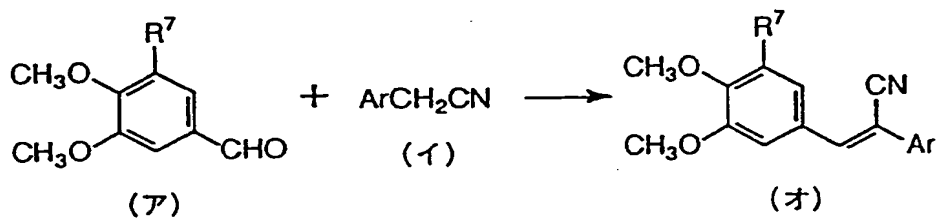
本発明の第 3 の態様の化合物（前駆体）の製造法を例示すれば、
 次のとおりである。すなわち、本発明の化合物は、次の化学式に示
 される工程により合成することができる。

20

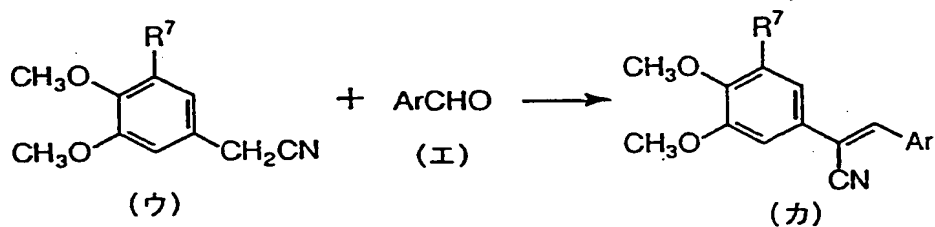
25

工程 A

5

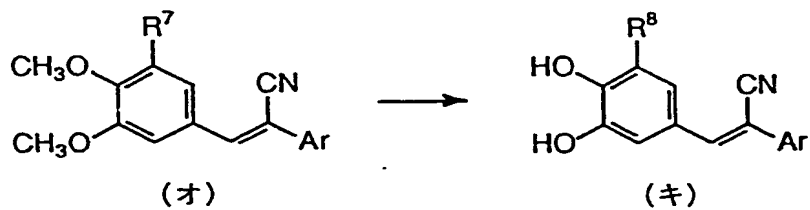


10

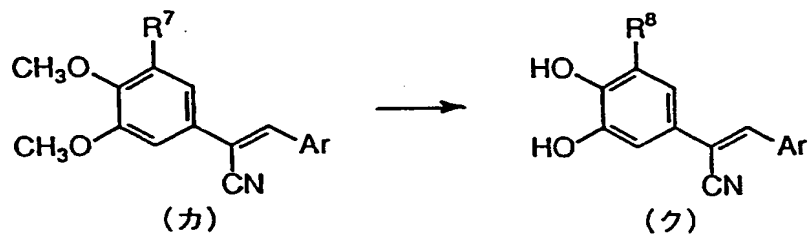


15

工程 B



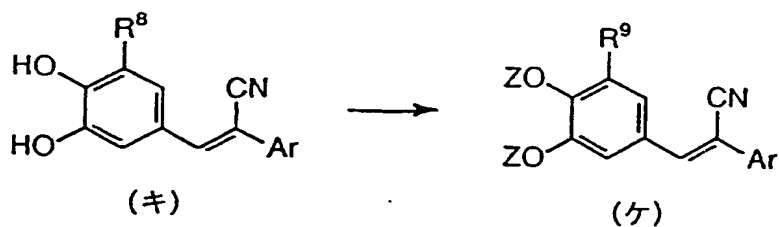
20



25

16

工程 C

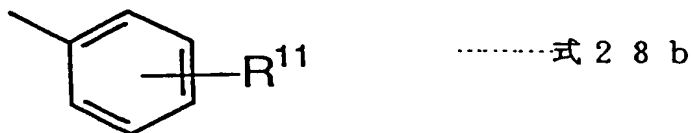


前記の化学式において、 R^7 は、水素原子又はメトキシ基、 R^8 は、水素原子又は水酸基、 R^9 は、水素原子又は OZ を示し、 Z は、次の式 27 b の一般式

15

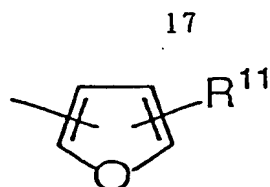


で示される基であり、式中 R^{10} は、炭素数 1 ~ 20 の直鎖又は分枝アルキル基若しくはアルケニル基を示し、 Ar は、次の式 28 b、
20 式 29 b 又は式 30 b の一般式



25





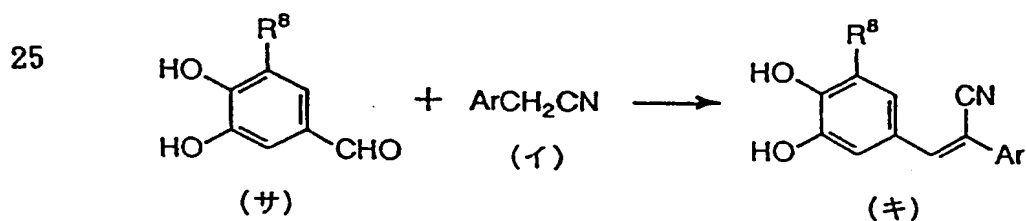
.....式 3 0 b

で示される基であり、式中 R^{11} は水素原子、低級アルキル基、低級
5 アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基又は
ニトロ基を示す。

すなわち、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒド又は3, 4, 5-
トリメトキシベンズアルデヒド(ア)と所望のアリールアセトニ
トリル(イ)、若しくは3, 4-ジメトキシフェニルアセトニトリ
10 ル又は3, 4, 5-トリメトキシフェニルアセトニトリル(ウ)と
所望の芳香族アルデヒド(エ)、とをクネーベナーゲル縮合として
知られている反応条件で縮合させ、化合物(オ)又は(カ)を得る
ことができる(工程A)。

次いで、これらの化合物を、例えば塩化ピリジニウム等の脱メチ
15 ル化剤と反応させ、化合物(キ)又は(ク)を得ることができる(工
程B)。更に、これらの化合物を、例えばトリエチルアミン、ピ
リジン等の塩基の存在下で所望の酸クロリド、酸無水物等のアシル
化剤と反応させ、本発明の化合物(ケ)又は(コ)を得ることがで
きる。この場合、アシル化剤の当量関係を調節することにより、部
20 分的にアシル化された化合物を得ることもできる(工程C)。

工程Aにおけるアリールアセトニトリル(イ)が比較的反応性に
富む場合には、次の化学式で示される工程により得ることもできる
。



前記の化学式において、 R^8 は、水素原子又は水酸基を示す。

すなわち、工程 A における 3, 4-ジメトキシベンズアルデヒド又は 3, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒドの代りに、3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド又は 3, 4, 5-トリヒドロキシベンズアルデヒド（サ）と所望のアリールアセトニトリル（イ）とをクネーベナーゲル縮合させ、直接化合物（キ）を得ることができる。

本発明の化合物の修飾部分としてのアシル基は、種々の炭素数のものが用いられ、モノアシル体、ジアシル体、トリアシル体等種々のものが用いられ、所望の脂溶性、極性等を有する化合物を製造することができる。また、アシル基としては、生体内で吸収され、開裂・切断され、生成する遊離酸が、医学的、薬学的に許容し得るものであれば、特に制限はないが、アシル基が立体的に嵩高い場合、エステラーゼ等による加水分解速度の低下が認められる。従って、この事実を利用して、修飾部分としてのアシル基の種類を種々選択することにより、本発明の化合物の生体内における開裂・切断を制御することも可能である。

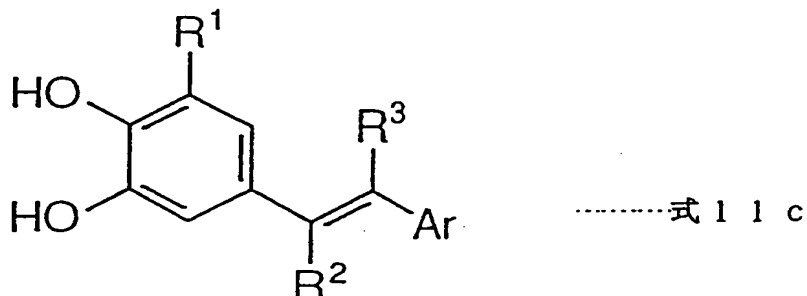
以上のようにして得られた本発明の化合物を、再結晶、クロマトグラフィー等の公知の精製方法により精製することができる。精製された本発明の化合物は、極めて安定であり、pH 1～8 の水溶液と接触させても長時間、何らの変化もせずに存在し得る。尚、本発明の化合物には、シス及びトランスの幾何異性体が存在するが、そのいずれもが本発明の化合物に含まれる。

本発明の上記化合物は、生体内に吸収され、生体内に存在する酵素等の作用によりアシル基が開裂・切断され、その結果生成する化合物が、強力な 12-リボキシゲナーゼの阻害作用を選択的に有している。12-HPETE、12-HETE等の12-リボキシゲナーゼ代謝産物の生成を抑制する作用を有し、これらの代謝産物に起因する動脈硬化、血管攣縮等の循環器系各種疾患の治療薬、又は予防薬として、更に、ある種の癌（ルイス肺癌等）の転移の予

防等を目的とした薬剤として有効に利用することができる。

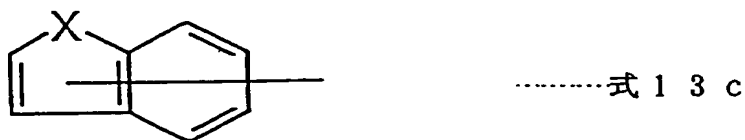
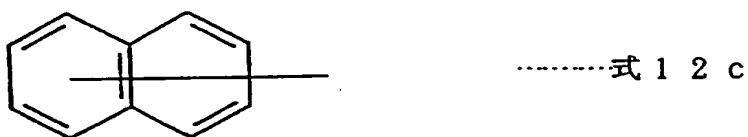
前記課題を解決する本発明の第5の態様は、次の式11cの一般式

5



- 10 [ただし、式中R¹は、水素原子又は水酸基を示し、R²及びR³は、水素原子又はシアノ基を示し(ただし、R²とR³とは異なる)、及びArは、次の式12c又は式13cの一般式

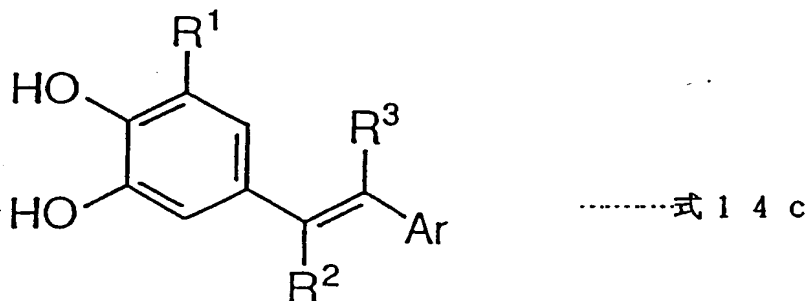
15



- 20 で示される基であり、式中Xは、酸素原子、硫黄原子を示す。]
で示される α , β -ジアリールアクリロニトリル誘導体である。

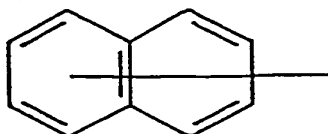
前記課題を解決する本発明の第6の態様は、次の式14cの一般式

25



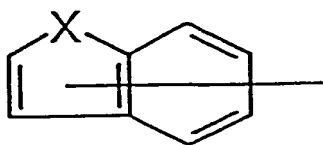
〔ただし、式中 R^1 は、水素原子又は水酸基を示し、 R^2 及び R^3 は、水素原子又はシアノ基を示し（ただし、 R^2 と R^3 とは異なる）、及びArは、次の式15c又は式16cの一般式

5



.....式15c

10



.....式16c

で示される基であり、式中Xは、酸素原子、硫黄原子を示す。]

で示される α , β -ジアリールアクリロニトリル誘導体からなる群より選択される化合物、又はそれらの混合物を有効成分として含有する医薬である。

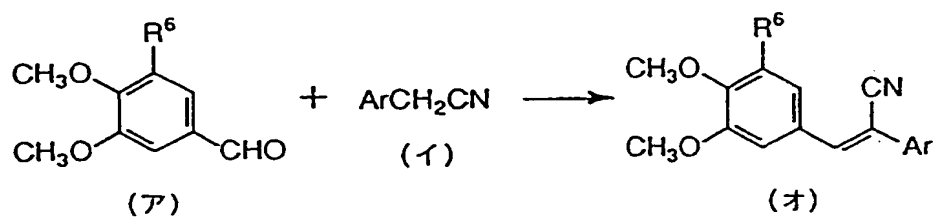
15 本発明の第5の態様の化合物の製造法を例示すれば、次のとおりである。即ち、本発明の化合物は、次の化学式に示される工程により合成することができる。

20

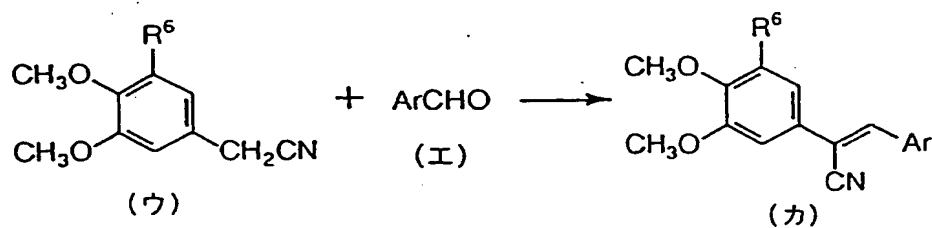
25

5

工程 A

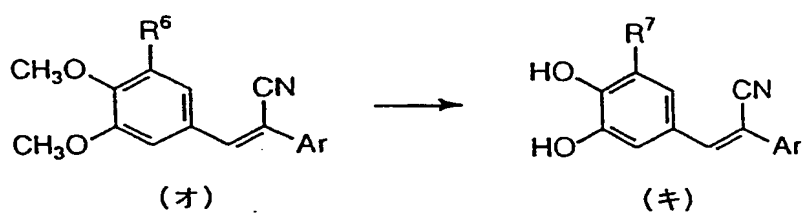


10

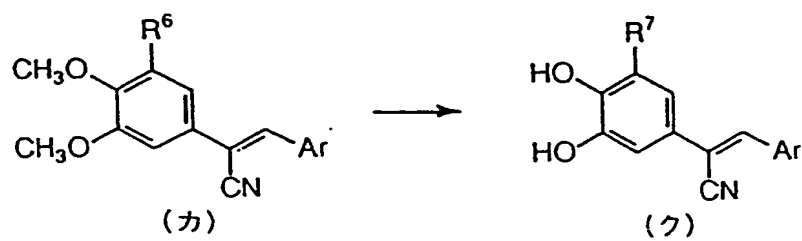


15

工程 B



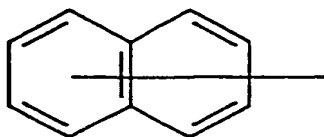
20



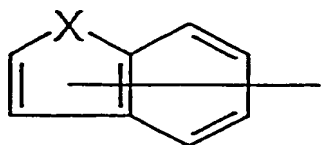
25

(前記化学式において、 R^6 は、水素原子又はメトキシ基、 R^7 は水素原子又は水酸基を示し、 Ar は、次の式 18 c、式 19 c の一般式

5



.....式 18 c



.....式 19 c

10

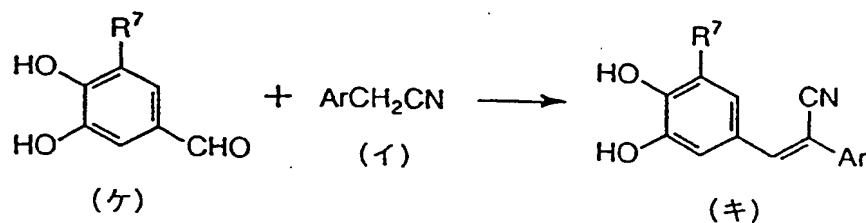
で示される基であり、式中 X は、酸素原子又は硫黄原子を示す。

即ち、前記の化学式において、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒド又は3, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒド(ア)と、所望のアリールアセトニトリル(イ)とを、又は3, 4-ジメトキシフェニルアセトニトリル又は3, 4, 5-トリメトキシフェニルアセトニトリル(ウ)と、所望の芳香族アルデヒド(エ)とをクネーベナーゲル縮合として知られている反応条件で縮合させて、化合物(オ)又は(カ)を得ることができる(工程A)。次いでこれらの化合物を、例えば塩化ピリジニウム等の脱メチル化剤と反応させ、
本発明の α , β -ジアリールアクリロニトリル誘導体化合物(キ)又は(ク)を得ることができる(工程B)。

この場合、工程Aにおけるアリールアセトニトリル(イ)が比較的反応性に富む場合には、次の化学式で示される工程により得ることもできる(工程C)。

25

工程C



前記の化学式において、 R^1 は、水素原子又は水酸基を示す。

即ち、工程Aにおける3, 4-ジメトキシベンズアルデヒド又は3, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒド(ア)の代りに、3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド又は3, 4, 5-トリヒドロキシベンズアルデヒド(ケ)と所望のアリールアセトニトリル(イ)とをクネーベナーゲル縮合させ、直接、本発明の α , β -ジアリールアクリロニトリル誘導体化合物(キ)を得ることができる。

以上のようにして得られた本発明の化合物を、再結晶、クロマトグラフィー等の公知の精製方法により精製することができる。尚、
10 本発明の化合物には、シス及びトランスの幾何異性体が存在するが、そのいずれもが本発明の化合物に含まれる。

本発明の上記化合物は、12-リボキシゲナーゼの阻害作用を選択的に有しているので、12-HPETE、12-HETE等の12-リボキシゲナーゼ代謝産物の生成を抑制する作用を有し、当該
15 化合物を有効成分として含有する本発明の12-リボキシゲナーゼを選択的に阻害する医薬は、これらの代謝産物に起因する動脈硬化、血管攣縮等の循環器系各種疾患の治療薬、又は予防薬として、更に、ある種の癌の転移の予防等を目的とした薬剤として有効に利用することができる。

20 本発明の化合物は、そのまま、又は薬学的に許容される公知の担体、賦形剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、注射剤、顆粒剤、坐剤等の適宜の形態の医薬として用いることができる。

本発明の化合物を有効成分とする医薬は、経口的に、又は注射、吸入、塗布等により非経口的に投与することができる。

25 本発明の化合物を有効成分とする医薬の投与量は、治療対象、症状、年齢、治療期間等により異なるが、好適には、通常1回につき約0.1mgから50mgを1日1~3回程度投与する。

次に試験例を示して本発明を更に詳述する。

試験例1

この試験は、種々の化合物の12-リボキシゲナーゼ阻害作用を調べるために行った。

1) 酵素液の調製

エーテル麻酔下で、Sprague Dawley 雄性ラットの
5 腹大動脈から、約10分の1容の3.8%クエン酸ソーダ溶液の入った注射筒にて採血し、室温、180gで15分間遠心し、多血小板血漿を分離し、4℃、1800gで10分間遠心し、得られた沈
10 渣を洗浄用緩衝液（154mM塩化ナトリウム、2mMEDTAを含む50mMトリス塩酸バッファー：pH7.4）で洗浄し、血小
板を得た。得られた血小板を、採血量の20分の1容の再浮遊緩衝液（154mM塩化ナトリウム5.5mMグルコースを含む50mMトリス塩酸バッファー：pH7.4）に懸濁し、超音波破碎し、
100,000gで30分間遠心し、上清を分離し、酵素液を調製した。

15 2) 酵素活性の測定方法

前記再浮遊緩衝液で酵素活性を約2mU/mlに調製した酵素液
300μlに、3mMインドメタシンエタノール溶液1μl、30
0mM還元型グルタチオン溶液1μl及び各種濃度の被検物質（実
20 施例1と同一の方法で製造した本発明の化合物及び比較例1～9の
化合物）エタノール溶液3μlを添加し、37℃で5分間保持し、
次いで2.5mMアラキドン酸エタノール溶液3μlを添加し、3
7℃で5分間保持して反応させた後、600μlのメタノールを添
加して反応を停止させた。反応液を10,000gで5分間遠心し、
25 上清の12-ヒドロキシエイコサテトラエン酸をC-18カラム
を用いた逆相高速液体クロマトグラフィーで分離し、ジエンを23
4nmの吸収で定量し、酵素活性を測定した。

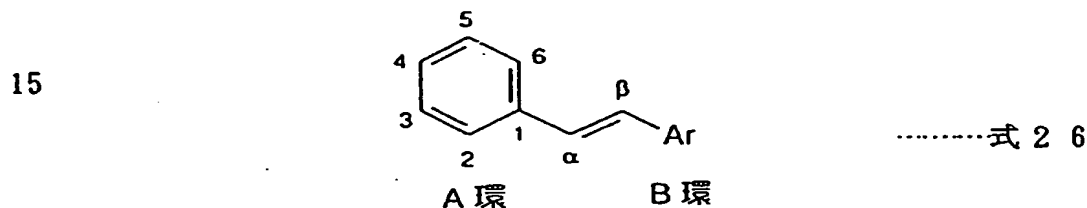
各被検物質の測定値から、50%の12-リボキシゲナーゼ阻害率を示す濃度（以下IC₅₀値と記載することがある）を求めた。

3) 試験結果

この試験の結果は、表 1 及び表 2 に示すとおりである。表 1 は、
 I C₅₀ 値を求めることができなかった比較例 1～4 の化合物及び比
 較のために本発明の実施例 1 の化合物の 12-リボキシゲナーゼ阻
 害率を示し、表 2 は、I C₅₀ 値を求めることができた比較例 5～9
 5 の化合物を本発明の化合物（実施例 1）と対比して示した。

表 1 及び表 2 から明らかなように、本発明の実施例 1 の化合物の
 12-リボキシゲナーゼ阻害作用は、 10^{-5} M の濃度で 97% の阻
 害率であり、 10^{-8} M の濃度でも 73% であるのに対して、比較例
 1～4 の化合物は、化学的構造が本発明の化合物に類似しているに
 10 もかわらず、12-リボキシゲナーゼ阻害作用は、 10^{-5} M の濃
 度でわずか 10% 以下の阻害率であることが判明した。

この結果は、本発明の化合物が強力な 12-リボキシゲナーゼ阻
 害作用を発現するために、次の一般式



で示される A 環に少なくとも 2 つのカテコール型水酸基を有するこ
 20 とが必須であることを示唆している。また、A 環と B 環とを結ぶ二
 重結合にシアノ基のない化合物（比較例 5）、シアノ基の代わりに
 エトキシカルボニル基を有する化合物（比較例 6）、及び B 環に水
 酸基又はカルボキシル基を有する化合物（比較例 7～比較例 9）の
 12-リボキシゲナーゼ I C₅₀ 阻害作用は、本発明の化合物（実施
 25 例 1）に比して顕著に弱いことが認められた。尚、本発明の他の化
 合物についても試験したが、ほぼ同様の結果が得られた。

表1 阻害率に関する試験結果

化合物	1,2-リボキシゲナーゼ阻害率 (%)				
	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}	10^{-9}
実施例1	97	97	98	73	1
比較例1	7	1	0	—	—
比較例2	10	2	5	—	—
比較例3	10	1	0	—	—
比較例4	2	0	0	—	—

(注) 1) 第3行の数値は化合物のモル濃度。

2) 「—」は測定しなかったことを示す。

表2 阻害作用に関する試験結果

化合物	1,2-リボキシゲナーゼの IC_{50} 値
実施例1	4.2×10^{-9}
比較例5	1.2×10^{-6}
比較例6	1.6×10^{-7}
比較例7	2.3×10^{-7}
比較例8	3.0×10^{-7}
比較例9	5.0×10^{-6}

試験例 2

この試験は、本発明の第1の態様の化合物の12-リポキシゲナーゼ阻害作用の選択性を調べるために行った。

1) 酵素液の調製

5 ① 5-リポキシゲナーゼ酵素液の調製

ラット好塩基性白血病細胞 (Rat Basophilic Leukemia Cell: RBL-1, ATCC CRL 1378) を、10%牛新生仔血清を含むダルベッコ改変イーグル培地で常法により培養し、154 mM塩化ナトリウムを含む50 mMトリ
10 ス塩酸緩衝液 (pH 7.4、以下TBSと記載する) で2回洗浄し、細胞を1 ml当たり 4×10^7 個の割合で同一の緩衝液に浮遊させ、超音波で細胞を破碎し、10,000 gで10分間遠心して上清を分離し、酵素液を調製した。

② 12-リポキシゲナーゼ酵素液の調製

15 試験例1と同一の方法により調製した。

2) 酵素活性の測定方法

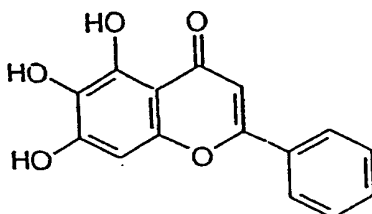
① 5-リポキシゲナーゼ酵素活性の測定方法

前記酵素液 (40 mU/ml 相当) 15 μ l に、TBS 185 μ l、2 mMアデノシン三リン酸TBS 50 μ l、12 mM塩化カル
20 シウムTBS 50 μ l、3 mMインドメタン 1 μ l、300 mM還元型グルタチオン水溶液 1 μ l 及び各種濃度の被検物質のエタノール溶液 3 μ l を添加し、37℃で5分間保持し、次いで2.5 mMアラキドン酸エタノール溶液 3 μ l を添加し、37℃で2分間保持して反応させた後、600 μ l のメタノールを添加して反応を停止
25 させた。反応液を10,000 gで5分間遠心し、上清の5-ヒドロキシエイコサテトラエン酸をC-18カラムを用いた逆相高速液体クロマトグラフィーで分離し、234 nmの吸収で定量し、酵素活性を測定した。

被検物質として、実施例1～実施例6、実施例9、実施例11、

及び実施例 13～実施例 17 及び実施例 20～実施例 27 と同一の方法で製造した本発明の化合物、並びに対照として、次の化学式

5



.....式 27

で示される公知のバイカレン（和光純薬工業社製）を用い、各種濃度で試験し、 IC_{50} 値を求めた。

10 ② 12-リボキシゲナーゼ酵素活性の測定方法

前記 5-リボキシゲナーゼ酵素活性の測定方法に使用したものと同一の被検物質を用いた以外は、試験例 1 と同一の方法により測定し、5-リボキシゲナーゼ酵素活性の測定方法と同様に IC_{50} 値を求めた。

15 3) 試験結果

この試験の結果は、表 3 に示すとおりである。表 3 から明らかなように、本発明の化合物は、12-リボキシゲナーゼに対して極めて強力な阻害作用が認められ、 IC_{50} 値は、ほぼ 10^{-9} モルのオーダーであり、公知のバイカレンのそれに比して同等以上であった。

20 一方、本発明の化合物は、5-リボキシゲナーゼに対しても阻害作用を有するが、その IC_{50} 値は、12-リボキシゲナーゼに対するそれよりも 10～30 倍以上の値であった。従って、本発明の化合物は、12-リボキシゲナーゼに対して選択的に阻害作用を有するものであることが判明した。

25 本発明の化合物の中でも、B 環にある程度の大きさの置換基を有する化合物が、より強い 12-リボキシゲナーゼ阻害作用を示す傾向にあり、B 環がベンゼン環の場合、p-位に置換基の存在する化合物が望ましく、チオフェン環又はフラン環の場合、A 環とを結ぶ二重結合の置換位置に対して m-位に置換基を有する化合物が望ま

しい。

置換基は、ハロゲン原子の場合は塩素原子又は臭素原子が、アルキル基の場合はメチル基又はエチル基が、アルコキシ基の場合はメトキシ基が、特に顕著な 1,2-リボキシゲナーゼ阻害作用を示した

5。

尚、本発明の他の化合物についても試験したが、ほぼ同様の結果が得られた。

10

15

20

25

表3 阻害作用の選択性に関する試験結果

5	化合物	12-リボキシゲナーゼの IC_{50} 値 (モル)	5-リボキシゲナーゼの IC_{50} 値 (モル)
	実施例1	4.2×10^{-9}	3.8×10^{-8}
	実施例2	1.8×10^{-9}	5.6×10^{-8}
	実施例3	4.8×10^{-9}	9.4×10^{-8}
	実施例4	3.6×10^{-9}	1.5×10^{-8}
10	実施例5	5.4×10^{-9}	2.0×10^{-8}
	実施例6	4.5×10^{-9}	4.8×10^{-8}
	実施例9	1.5×10^{-8}	1.1×10^{-7}
	実施例11	5.8×10^{-9}	4.6×10^{-8}
	実施例13	3.0×10^{-9}	3.6×10^{-8}
	実施例14	3.6×10^{-9}	2.6×10^{-8}
15	実施例15	1.4×10^{-8}	5.6×10^{-8}
	実施例16	2.8×10^{-8}	1.0×10^{-7}
	実施例17	8.8×10^{-9}	1.3×10^{-7}
	実施例20	1.7×10^{-8}	9.6×10^{-8}
	実施例21	4.8×10^{-9}	7.4×10^{-8}
	実施例22	5.1×10^{-9}	3.4×10^{-8}
20	実施例23	2.2×10^{-9}	7.0×10^{-8}
	実施例24	2.5×10^{-9}	5.2×10^{-8}
	実施例25	7.0×10^{-9}	4.4×10^{-8}
	実施例26	4.2×10^{-9}	3.2×10^{-8}
	実施例27	7.7×10^{-9}	6.6×10^{-8}
	バイカレン	4.2×10^{-8}	2.4×10^{-6}

試験例 3

この試験は、本発明の第 1 の態様の化合物及び比較のための化合物の核磁気共鳴スペクトル及び赤外線吸収スペクトルを調べるために行った。

5 1) 試料の調製

本発明の化合物は、実施例 1 ～実施例 17 及び実施例 20 ～実施例 29 と同様の方法により調製し、比較のための化合物は、比較例 1 ～比較例 9 と同様の方法により調製した。

2) 試験方法

- 10 核磁気共鳴スペクトル [^1H -NMR (500 MHz)] は、重クロロホルム (CDCl_3) に重メタノール (CD_3OD) を 2 ～ 3 滴添加した溶媒中で、赤外線吸収スペクトルは、KBr 錠剤法で測定した。

3) 試験結果

- 15 この試験の結果は、表 4 ～表 11 に示すとおりであった。

20

25

表 4

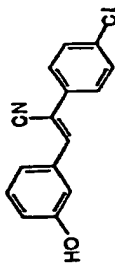
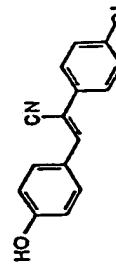
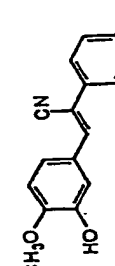
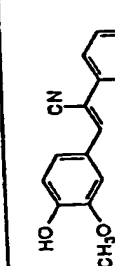
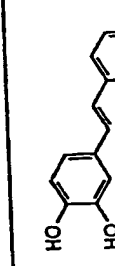
比較例	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm)	IR (V cm^{-1})
1		6.95(1H,ddd), 7.27(1H,d), 7.31(1H,l), 7.43(2H,d), 7.48(1H,s), 7.60(2H,d)	3330, 2220, 1605, 1580, 1500, 1385, 1355, 1265, 1225, 1170, 1100, 1010, 825, 790, 685
2		6.91(2H,d), 7.40(2H,d), 7.43(1H,s), 7.57(2H,d), 7.81(2H,d)	3340, 2230, 1615, 1590, 1520, 1490, 1440, 1410, 1380, 1350, 1280, 1260, 1235, 1200, 1180, 1115, 1100, 1015, 1000, 840, 830, 740, 720
3		3.96(3H,s), 6.93(1H,d), 7.38-7.42(4H,m), 7.53(1H,d), 7.57(2H,d)	3540, 2230, 1630, 1610, 1590, 1520, 1500, 1450, 1420, 1295, 1230, 1190, 1140, 1020, 830, 800, 760
4		3.98(3H,s), 6.95(1H,d), 7.27(1H,dd), 7.41(2H,d), 7.43(1H,s), 7.58(2H,d), 7.73(1H,d)	3550, 3450, 2225, 1600, 1590, 1520, 1500, 1470, 1380, 1290, 1260, 1235, 1220, 1135, 1110, 1035, 835, 830, 760
5		6.82(1H,d), 6.92(1H,dd), 6.92(1H,d), 6.99(1H,d), 7.06(1H,d), 7.22(1H,l), 7.34(2H,l), 7.47(2H,d)	3400, 1595, 1520, 1450, 1390, 1365, 1300, 1265, 1205, 1155, 1110, 980, 960, 810, 750, 690

表 5

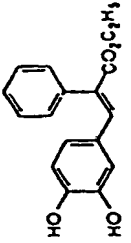
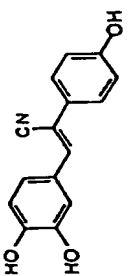
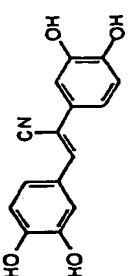
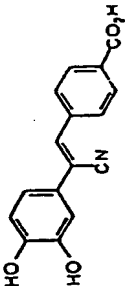
比較例	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm)	IR (V cm^{-1})
6		1.27(3H, t), 4.24(2H, q), 6.44(1H, d), 6.59(1H, dd), 6.66(1H, d), 7.24(2H, d), 7.33-7.46(3H, m), 7.72(1H, s)	3480, 3230, 1680, 1600, 1590, 1520, 1460, 1445, 1380, 1340, 1290, 1250, 1195, 1160, 1115, 1040, 1025, 805, 790, 775, 705
7		6.87(2H, d), 6.89(2H, d), 7.13(1H, dd), 7.28(1H, s), 7.47(2H, d), 7.58(1H, d)	3450, 2220, 1605, 1580, 1515, 1440, 1300, 1270, 1190, 1125
8		6.87(1H, d), 6.89(1H, d), 7.03(1H, dd), 7.10(1H, d), 7.14(1H, dd), 7.28(1H, s), 7.56(1H, d)	3400, 2220, 1605, 1530, 1445, 1370, 1300, 1275, 1265, 1240, 1120, 860, 800
9		6.85(1H, d), 7.13(1H, dd), 7.19(1H, d), 7.65(1H, s), 7.95(2H, d), 8.09(2H, d) (CD ₃ OD)	3500, 3300, 2250, 1710, 1610, 1590, 1530, 1430, 1390, 1320, 1300, 1185, 1130, 750

表 6

実施例	構 造 式	¹ H-NMR (δ ppm)	IR (ν cm ⁻¹)
1		6.91(1H,d), 7.17(1H,dd), 7.39(1H,s), 7.40(2H,d), 7.55(2H,d), 7.64(1H,d)	3300, 2220, 1600, 1585, 1515, 1495, 1450, 1410, 1360, 1310, 1300, 1245, 1160, 1110, 1090, 1010, 950, 910, 830, 820, 800, 740, 715
2		6.89(1H,d), 7.09(1H,dd), 7.15(1H,d), 7.36(1H,s), 7.42(2H,d), 7.77(2H,d)	3500, 3300, 2230, 1610, 1590, 1530, 1490, 1440, 1380, 1365, 1310, 1300, 1285, 1270, 1225, 1200, 1170, 1120, 1100, 1010, 860, 790
3		6.91(1H,d), 7.12(2H,dd), 7.15(1H,dd), 7.34(1H,s), 7.59(1H,dd), 7.64(1H,d)	3470, 3410, 2220, 1600, 1580, 1515, 1445, 1375, 1360, 1300, 1240, 1200, 1165, 1120, 1105, 830, 800, 750, 740
4		6.91(1H,d), 7.15(1H,dd), 7.40(1H,s), 7.48(2H,d), 7.55(2H,d), 7.67(1H,d)	3300, 2225, 1620, 1600, 1585, 1515, 1490, 1450, 1410, 1360, 1300, 1280, 1245, 1170, 1120, 1080, 1005, 950, 910, 835, 820, 805, 740
5		6.90(1H,d), 7.19(1H,dd), 7.36(2H,d), 7.41(1H,s), 7.62(1H,d), 7.75(2H,d)	3370, 3220, 2230, 1585, 1520, 1485, 1450, 1400, 1375, 1290, 1245, 1195, 1120, 1065, 1000, 955, 820, 805

表 7

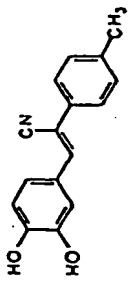
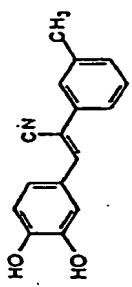
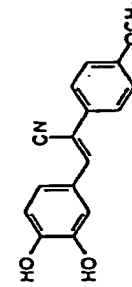
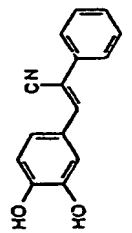
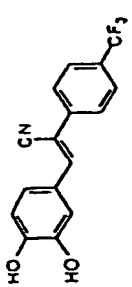
実施例	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm)	IR (V cm^{-1})
6		2.38(3H,s), 6.90(1H,d), 7.16(1H,dd), 7.23(2H,d), 7.38(1H,s), 7.51(2H,d), 7.62(1H,d)	3370, 2230, 1625, 1605, 1585, 1525, 1460, 1375, 1305, 1280, 1245, 1205, 1125, 1110, 820, 810
7		2.41(3H,s), 6.91(1H,d), 7.12(1H,dd), 7.17(1H,d), 7.31(1H,dd), 7.41(1H,s), 7.42(1H,d), 7.43(1H,s), 7.71(1H,d)	3425, 3350, 2230, 1610, 1590, 1580, 1525, 1460, 1380, 1355, 1310, 1235, 1200, 1130, 1115, 810, 775, 680
8		3.85(3H,s), 6.89(1H,d), 6.95(2H,d), 7.16(1H,dd), 7.31(1H,s), 7.55(2H,d), 7.58(1H,d)	3425, 3350, 2220, 1610, 1600, 1525, 1510, 1450, 1380, 1300, 1280, 1255, 1205, 1180, 1125, 1110, 1035, 1020, 865, 830
9		6.91(1H,d), 7.17(1H,dd), 7.36(1H,l), 7.42(1H,s), 7.43(2H,l), 7.62(2H,d), 7.65(1H,d)	3520, 3320, 2220, 1615, 1590, 1525, 1455, 1380, 1305, 1250, 1135, 760, 685
10		6.93(1H,d), 7.20(1H,dd), 7.49(1H,s), 7.68(2H,d), 7.69(1H,d), 7.74(2H,d)	3330, 2225, 1620, 1600, 1585, 1515, 1425, 1360, 1330, 1300, 1250, 1170, 1135, 1120, 1070, 1010, 960, 920, 875, 870, 850, 810, 740

表 8

実施例	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm)	IR (V cm^{-1})
11		1.26(3H,l), 2.68(2H,q), 6.90(1H,d), 7.14(1H,dd), 7.26(2H,d), 7.38(1H,s), 7.54(2H,d), 7.66(1H,d)	3400, 3260, 2950, 2240, 1605, 1590, 1530, 1445, 1395, 1385, 1315, 1290, 1240, 1210, 1120, 1110, 810, 745
12		6.86(1H,d), 7.03(1H,dd), 7.14(1H,dd), 7.24(1H,d), 7.25(1H,s), 7.26(1H,d), 7.53(1H,d)	3400, 2240, 1615, 1605, 1585, 1530, 1465, 1440, 1370, 1350, 1340, 1300, 1290, 1280, 1240, 1205, 1175, 1125, 1115, 825, 810, 800, 745, 700
13		6.90(1H,d), 7.15(1H,dd), 7.17(1H,d), 7.20(1H,d), 7.25(1H,s), 7.57(1H,d)	3510, 3330, 3120, 2230, 1615, 1595, 1580, 1520, 1510, 1450, 1430, 1370, 1330, 1290, 1270, 1200, 1165, 1120, 985, 900, 660, 820, 740
14		6.88(1H,d), 7.02(1H,d), 7.04(1H,d), 7.14(1H,s), 7.17(1H,dd), 7.52(1H,d)	3330, 2225, 1620, 1600, 1580, 1530, 1510, 1440, 1360, 1320, 1300, 1275, 1215, 1120, 990, 790
15		7.05(2H,s), 7.32(1H,s), 7.40(2H,d), 7.54(2H,d)	3425, 2230, 1620, 1600, 1540, 1500, 1455, 1420, 1350, 1210, 1160, 1105, 1040, 825

表 9

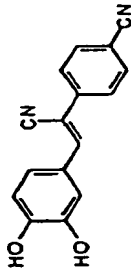
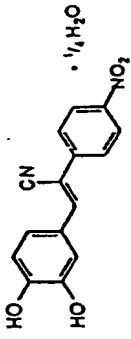
実施例	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm)	IR (V cm^{-1})
16		6.92(1H,d), 7.26(1H,dd), 7.53(1H,s), 7.64(1H,d), 7.72(2H,d), 7.75(2H,d)	3520, 3420, 2240, 1600, 1585, 1520, 1375, 1340, 1300, 1200, 1180, 1130, 1120, 1010, 865, 840, 810, 745
17		6.93(1H,d), 7.28(1H,dd), 7.58(1H,s), 7.67(1H,d), 7.80(2H,d), 8.29(2H,d)	3520, 3430, 2225, 1595, 1580, 1520, 1355, 1345, 1310, 1300, 1210, 1175, 1130, 860, 850, 755, 690

表 10

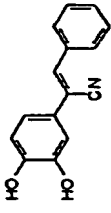
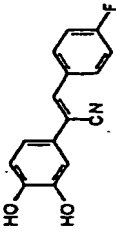
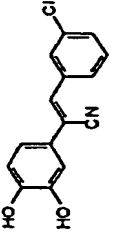
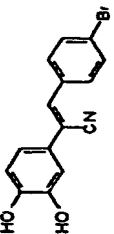
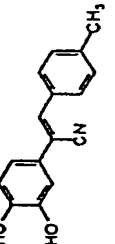
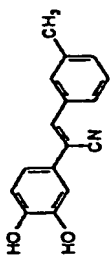
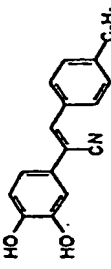
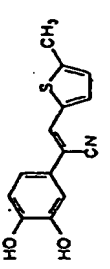
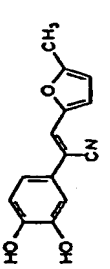
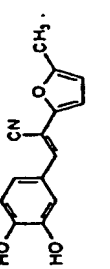
実施例	構造式	¹ H-NMR (δ ppm)	IR (ν cm ⁻¹)
20		6.90(1H,d), 7.10(1H,dd), 7.16(1H,d), 7.41(1H,t), 7.42(1H,s), 7.45(2H,t), 7.83(2H,d)	3550, 3460, 3300, 2240, 1605, 1520, 1450, 1440, 1370, 1300, 1215, 1200, 1180, 1120, 870, 855, 790, 770, 745, 690
21		6.89(1H,d), 7.08(1H,dd), 7.14(2H,t), 7.14(1H,d), 7.37(1H,s), 7.83(2H,dd)	3370, 2230, 1610, 1520, 1445, 1385, 1300, 1255, 1175, 1130, 1115, 1020, 915, 860, 825, 805, 790
22		6.89(1H,d), 7.09(1H,dd), 7.15(1H,d), 7.35(1H,s), 7.36-7.42(2H,m), 7.75(2H,m)	3400, 3280, 2240, 1610, 1590, 1580, 1540, 1485, 1445, 1340, 1310, 1300, 1280, 1225, 1200, 1185, 1120, 870, 810, 790, 700, 680
23		6.89(1H,d), 7.09(1H,dd), 7.15(1H,d), 7.33(1H,s), 7.58(2H,d), 7.70(2H,d)	3550, 3300, 2245, 1610, 1590, 1530, 1490, 1440, 1410, 1385, 1370, 1300, 1240, 1210, 1200, 1180, 1135, 1080, 1010, 910, 865, 810, 785, 770
24		2.40(3H,s), 6.89(1H,d), 7.08(1H,dd), 7.14(1H,d), 7.25(1H,d), 7.38(1H,s), 7.74(2H,d)	3550, 3300, 2240, 1615, 1530, 1460, 1400, 1360, 1300, 1270, 1215, 1195, 1135, 910, 860, 815, 795, 790, 770, 755, 710

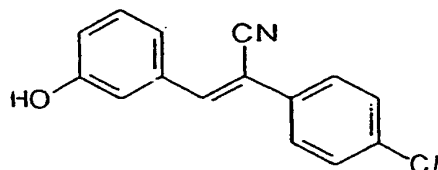
表 11

実施例	構造式	$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm)	IR (V cm^{-1})
25		2.38(3H,s), 6.86(1H,d), 7.06(1H,dd), 7.13(1H,d), 7.20(1H,d), 7.32(1H,t), 7.37(1H,s), 7.60(1H,s), 7.63(1H,d)	3470, 3300, 2230, 1625, 1610, 1600, 1580, 1530, 1520, 1475, 1440, 1360, 1295, 1275, 1250, 1220, 1200, 1125, 1110, 850, 810, 790, 775, 740, 680
26		1.26(3H,t), 2.70(2H,q), 6.89(1H,d), 7.09(1H,dd), 7.15(1H,d), 7.28(2H,d), 7.39(1H,s), 7.76(2H,d)	3470, 3180, 2990, 2950, 2260, 1620, 1520, 1475, 1400, 1370, 1340, 1300, 1230, 1215, 1115, 1065, 1030, 930, 905, 885, 835, 815, 795, 695
27		2.55(3H,s), 6.78(1H,d), 6.86(1H,d), 7.03(1H,dd), 7.09(1H,d), 7.34(1H,d), 7.44(1H,s)	3540, 3300, 2225, 1620, 1605, 1590, 1530, 1520, 1455, 1385, 1360, 1315, 1290, 1240, 1215, 1200, 1180, 1130, 1120, 1060, 1020, 875, 810, 790, 745
28		2.39(3H,s), 6.17(1H,d), 6.87(1H,d), 6.98(1H,d), 7.03(1H,dd), 7.09(1H,d), 7.16(1H,s)	3480, 3280, 3240, 2230, 1625, 1610, 1515, 1445, 1390, 1370, 1355, 1310, 1295, 1280, 1245, 1225, 1205, 1185, 1130, 1115, 1035, 865, 860, 790, 740
29		2.36(3H,s), 6.07(1H,d), 6.45(1H,d), 6.88(1H,d), 7.13(1H,dd), 7.34(1H,s), 7.56(1H,d)	3300, 2230, 1605, 1580, 1515, 1380, 1305, 1260, 1120, 1025, 800, 780, 740

(比較例 1)

3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒドの代りに 611 mg (5.0 mmol) の 3-ヒドロキシベンズアルデヒド (東京化成社製) を用いたことを除き、実施例 1 と同一の方法により、次の化学式

5



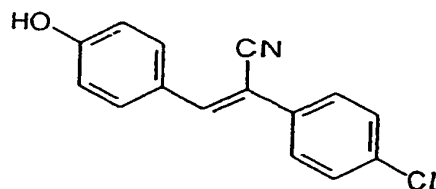
.....式 28

10 で示される黄色結晶化合物 551 mg (収量 43.1%) を得た。得られた化合物の融点は、114.5~116.5℃であった。

(比較例 2)

3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒドの代りに 611 mg (5.0 mmol) の 4-ヒドロキシベンズアルデヒド (東京化成社製) を用いたことを除き、実施例 1 と同一の方法により、次の化学式

15



.....式 29

20

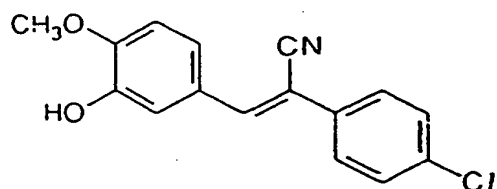
で示される黄色結晶化合物 975 mg (収量 76.2%) を得た。得られた化合物の融点は、200~202℃であった。

(比較例 3)

3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒドの代りに 761 mg (5.0 mmol) の 3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (ヤンセン社製) を用いたことを除き、実施例 1 と同一の方法により、次の化学式

25

41



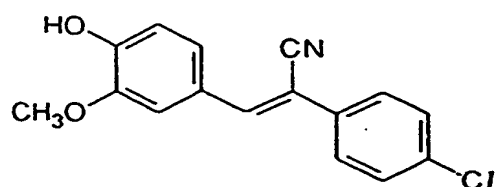
.....式 3 0

5

で示される薄黄色結晶化合物 488 mg (収量 97.6%) を得た。
得られた化合物の融点は、139~140℃であった。

(比較例 4)

3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒドの代りに 761 mg (5
10 . 0 mmol) の 4-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド
(東京化成社製) を用いたことを除き、実施例 1 と同一の方法によ
り、次の化学式



.....式 3 1

15

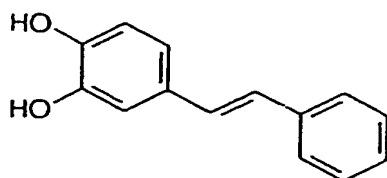
で示される黄色結晶化合物 481 mg (収量 68.7%) を得た。
得られた化合物の融点は、122~123℃であった。

20 (比較例 5)

4.33 g (10 mmol) のベンジルトリフェルホスホニウム
ブロミド (ランカスター社製) の 12 ml テトラヒドロフラン (ア
ルドリッチ社製) 懸濁液に、10 ml のリチウムビストリメチルシ
リルアミド (1.0 M テトラヒドロフラン溶液、アルドリッチ社製
25) を室温下で滴下し、滴下終了後、更に 30 分間攪拌し、1.5 g
(9 mmol) の 3, 4-ジメトキシベンズアルデヒド (東京化成
社製) の 6 ml テトラヒドロフラン溶液を滴下し、更に 2.5 時間
攪拌した。次いでメタノールを添加して反応を停止させ、通常処理
の後得た粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフ (酢酸エチル-

ヘキサン) につけ、3, 4-ジメトキシスチルベンのトランス及びシス両異性体の混合物を得た。この混合物をヘキサン-酢酸エチル(30:1) から分別再結晶し、トランス体680mg (収率31.0%) を得た。

- 5 222mg (0.93mmol) の前記トランス-3, 4-ジメトキシスチルベンと、1.5g (13mmol) の塩化ピリジニウム(和光純薬工業社製) との混合物をアルゴンガス雰囲気下に200℃で45分間熔融攪拌し、空冷後50mlの2N-塩酸と処理し、酢酸エチルで抽出し、飽和塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム
10 で乾燥した。減圧下溶媒留去して残渣を薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン=1:1) につけ、次の化学式



.....式 3 2

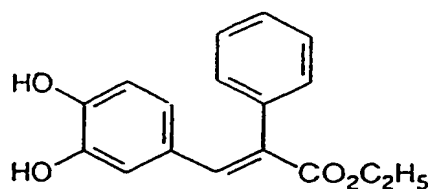
15

で示される白色結晶化合物100mg (収率50.0%) を得た。
得られた化合物の融点は170-171℃であった。

(比較例6)

- 20 821mg (5.0mmol) のフェニル酢酸エチル(東京化成社製)、及び691mg (5.0mmol) の3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド(東京化成社製) の10mlエタノール(国産化学社製) 混合物に、0.54mlのピペリジン(和光純薬工業社製) を添加し、加熱還流下で24時間攪拌し、空冷した反応物を
25 100mlの1規定塩酸に添加して攪拌し、析出物を濾別し、水洗した。得られた析出物を酢酸エチルに溶解し、20%亜硫酸水素ナトリウム水溶液で2回、次いで飽和食塩水で1回洗浄し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサンの比率が10:1~10:4) で精製し、次の化学式

43



.....式 3 3

5

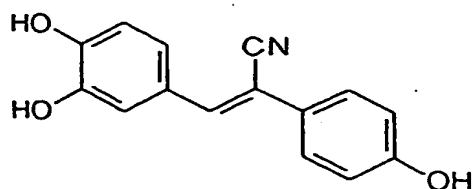
で示される淡黄色結晶 499 mg (収率 35.1%) を得た。得られた化合物の融点は、153~154.5℃であった。

(比較例 7)

3, 4-ジメトキシフェニルアセトニトリルの代りに 1.47 g
 10 (10 mmol) の 4-メトキシフェニルアセトニトリル (アルドリッチ社製) を、4-クロロシベンズアルデヒドの代りに 1.66 g (10 mmol) の 3, 4-ジメトキシベンズアルデヒド (東京化成社製) を用いたことを除き、実施例 2 と同一の方法により、2.61 g (収率 88.0%) の α -シアノ-3', 4, 4'-トリ
 15 メトキシスチルベン (白色結晶) を得た。

0.74 g (2.5 mmol) の前記 α -シアノ-3', 4, 4'-トリメトキシスチルベン及び 3.47 g (30 mmol) の塩化ピリジニウム (和光純薬工業社製) を用いたことを除き、実施例 2 と同一の方法により、次の化学式

20



.....式 3 4

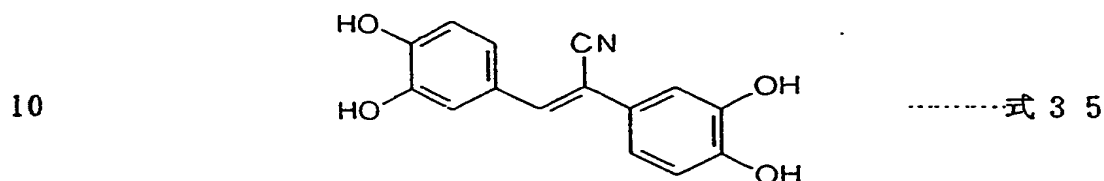
25 で示される黄色結晶 588 mg (収率 93.0%) を得た。得られた化合物の融点は、229~231℃であった。

(比較例 8)

4-クロロベンズアルデヒドの代りに 1.66 g (10 mmol) の 3, 4-ジメトキシベンズアルデヒド (東京化成社製) を用い

たことを除き、実施例 2 と同一の方法により、2.99 g (収率 92.0%) の α -シアノ-3, 3', 4, 4'-テトラメトキシスチルベン (黄色結晶) を得た。

0.81 g (2.5 mmol) の前記 α -シアノ-3', 3, 4, 4'-テトラメトキシスチルベン及び 3.47 g (30 mmol) の塩化ピリジニウム (和光純薬工業社製) を用いたことを除き、実施例 2 と同一の方法により、次の化学式



で示される黄色結晶 138 mg (収率 20.5%) を得た。得られた化合物の融点は、238 ~ 239 °C であった。

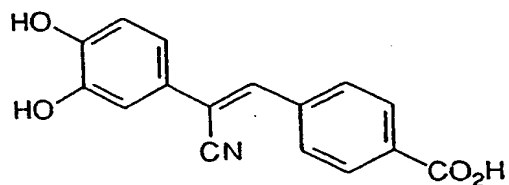
15 (比較例 9)

475 mg (2.68 mmol) の 3, 4-ジメトキシフェニルアセトニトリル (東京化成社製) と、402 mg (2.68 mmol) の 4-ホルミル安息香酸 (東京化成社製) の 5 ml 無水エタノール混合物とを加熱して溶解し、これにナトリウムエトキシドの 20.68 M 変性アルコール溶液 (アルドリッチ社製) 2.0 ml を添加し、反応させ、更に 1 時間放置し、30 ml の水を加え、攪拌して溶解し、不溶成分を濾別し、水で洗浄した。得られた結晶を 30 ml の 2 規定塩酸に加え、攪拌し、析出した結晶を濾別し、十分水洗した後、乾燥し、 α' -シアノ-3', 4'-ジメトキシ-4-スチルベンカルボン酸の黄色結晶 605 mg (収率 73.0%) を得た。

309 mg (1.0 mmol) の前記 α' -シアノ-3', 4'-ジメトキシ-4-スチルベンカルボン酸と 1.73 g (15 mmol) の塩化ピリジニウム (和光純薬工業社製) の混合物をアルゴ

ンガス雰囲気下において 200℃で 1 時間熔融攪拌した後、空冷し、固化した反応混合物に 2 規定塩酸を加えて粉碎し、攪拌し、濾別し、水洗した。

得られた結晶をエタノールに溶解し、減圧乾固し、再度エタノールを加えて減圧乾固し、残渣をエタノール-ヘキサンから再結晶し、次の化学式



.....式 3 6

10

で示される黄色結晶 198 mg (収率 70.4%) を得た。得られた化合物の融点は、285 ~ 287℃であった。

試験例 4

この試験は、本発明の第 3 の態様の化合物が、生体内に吸収され、そののち脱アシル化されて生成する化合物の 12-リボキシゲナーゼ阻害作用を調べるために行った。

1) 酵素液の調製

試験例 1 と同一の方法により調製した。

2) 酵素活性の測定方法

20 試験例 1 と同一の方法により測定した。

3) 試験結果

この試験の結果は、表 12 に示すとおりである。表 12 は、本発明の実施例 30 ~ 39、43、45 及び 48 の化合物が、生体内に吸収され、そののち脱アシル化されて生成する化合物と、比較のために公知の化合物であるバイカレン (和光純薬工業社製) との 12-リボキシゲナーゼの IC₅₀ 値を対比して示した。

25

表 12 から明らかなように、本発明の各実施例の化合物の 12-リボキシゲナーゼ阻害作用は、バイカレンのそれよりも格段に優れていることが判明した。尚、本発明の他の化合物についても試験し

たが、ほぼ同様の結果が得られた。

表 1 2

	本発明の化合物 (アシル体)	脱アシル化体	脱アシル体の12-リボ キシゲナーゼ阻害活性*
5	実施例 1 (式34b)	参考例 1 (式32b)	4. 2×10^{-9} (M)
	実施例 2 (式35b)	参考例 1 (式32b)	4. 2×10^{-9}
	実施例 3 (式36b)	参考例 1 (式32b)	4. 2×10^{-9}
	実施例 4 (式37b)	参考例 1 (式32b)	4. 2×10^{-9}
	実施例 5 (式39b)	参考例 5 (式38b)	1. 8×10^{-9}
	実施例 6 (式40b)	参考例 3 (式33b)	5. 1×10^{-9}
	実施例 7 (式42b)	参考例 7 (式41b)	4. 8×10^{-9}
	実施例 8 (式44b)	参考例 8 (式43b)	3. 6×10^{-9}
	実施例 9 (式46b)	参考例 9 (式45b)	5. 4×10^{-9}
	実施例 10 (式48b)	参考例 10 (式47b)	4. 5×10^{-9}
10	実施例 14 (式56b)	参考例 14 (式55b)	6. 0×10^{-9}
	実施例 16 (式60b)	参考例 16 (式59b)	8. 8×10^{-9}
	実施例 19 (式66b)	参考例 19 (式65b)	3. 0×10^{-9}
	バイカレン		4. 2×10^{-8}

(注) *印は IC_{50} 値

15 試験例 5

この試験は、本発明の第3の態様の化合物を、試験例4と同一の酵素液で処理したとき、この酵素液中に存在するエステラーゼの作用により脱アシル体が生成するか否かを調べるために行った。

1) 酵素液の調製

20 試験例4と同一の方法により調製した。

2) 試験方法

前記酵素液 1.0 ml を、再浮遊緩衝液 11 ml で希釈し、この酵素液 300 μ l に被験物質の 1.0×10^{-3} M ジメチルスルホキシド溶液 3 μ l を添加し、37℃で一定時間保持し、そののち 1 ml
25 1のアセトニトリルを添加して反応を停止した。この反応液 20 μ l を C-18 カラムを用いた次の条件の逆相高速液体クロマトグラフィーにかけ、脱アシル体の生成量を定量した。尚、前記酵素液の代わりに、再浮遊緩衝液 300 μ l を用いて同様の試験を行い、対照とした。

逆相高速液体クロマトグラフィーの条件

カラム : Superspher RP-18(e) (メルク社製)、直径 4
0 mm、長さ 125 mm

流速 : 1.0 ml / 分

5 溶離液 : 50 mM NaClO₄ 及び 50 mM オルトリン
酸含有アセトニトリル-水 (55 : 45)

カラム温度 : 30 °C

検出 : 280 nm の吸光度

3) 試験結果

- 10 本発明の化合物のうち、実施例 30 (化 34 b) 及び実施例 31
(化 35 b) の化合物の試験結果を例示する。実施例 30 (化 34
b) 及び実施例 31 (化 35 b) の化合物は、脱アシル化反応によ
り、いずれも参考例 1 の化合物 (化 32 b) が生成するものと推定
されるので、参考例 1 の化合物の標品を用いて前記逆相高速液体ク
15 ロマトグラフィーの条件における保持時間を確認し (保持時間は 4
06 分であった)、検量線を作成した。

次に実施例 30 (化 34 b) 及び実施例 31 (化 35 b) の化合
物について、酵素液の代りに再浮遊緩衝液を用いて脱アシル化の可
否を検討した結果、いずれの化合物も全く脱アシル化体 (化 32 b
20) の生成が認められなかった。

更に前記酵素液を用いて同様の試験を行った結果、表 13 に示す
ように、いずれの化合物も経時的に脱アシル化され、脱アシル化体
(化 32 b) が反応液中に生成することが認められた。

この結果から明らかなように、本発明の化合物は、ラット血小板
25 から調製した酵素液 (この酵素液には、12-リポキシゲナーゼの
他に、ある種のエステラーゼが含まれている) と接触することによ
り、比較的速やかに修飾部分が開裂し、脱アシル化体が生成するこ
とが判明した。

一方、脱アシル化反応により生成した化合物は、試験例 4 に示し

たように、極めて強力な 12-リボキシゲナーゼ阻害活性を有している。従って、本発明の化合物は、12-リボキシゲナーゼ活性を阻害する化合物の前駆体としての効果を有し、いわゆるプロドラッグとして利用することができる。

- 5 尚、本発明の他の化合物についても、同様に試験したが、ほぼ同様な結果が得られた。

表 1 3

10

化 合 物	反 応 時 間 (分)	
	3 0	6 0
式 3 4 b	7 0 . 9	8 2 . 8
式 3 5 b	5 6 . 5	6 4 . 6

(注) 数値は、式34b又は式35bから式32bへの変換率(%)を示す。

15

試験例 6

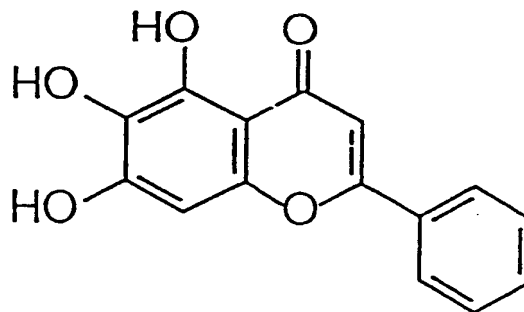
この試験は、本発明の第 5 の態様の化合物の 12-リボキシゲナーゼ及び 5-リボキシゲナーゼの阻害作用を調べるために行った。

1. 試料の調製

20 1) 被検試料

後記の実施例 5 4 ~ 5 8 と同一の方法により被検試料を調製した。尚、対照として次の化 2 1 c の化学式

25



..... 式 2 1 c

で示される公知のバイカレン（和光純薬工業社製）を用いた。

2) 12-リボキシゲナーゼ酵素液の調製

試験例1と同一の方法により調製した。

3) 5-リボキシゲナーゼ酵素液の調製

5 試験例2と同一の方法により調製した。

2. 試験方法

1) 12-リボキシゲナーゼ酵素活性の測定方法

試験例1と同一の方法により測定した。

2) 5-リボキシゲナーゼ酵素活性の測定方法

10 試験例2と同一の方法により測定した。

3) 酵素活性の測定

被検物質として、後記の実施例54～58と同一の方法で製造した本発明の化合物、及びバイカレンの各種濃度における酵素活性を前記の方法により測定し、各被検物質の測定値から、50%の12-リボキシゲナーゼ及び5-リボキシゲナーゼ阻害率を示すモル濃度（以下 IC_{50} 値と記載することがある）を求めた。

3. 試験結果

この試験の結果は、表23に示すとおりである。表23から明らかなように、本発明の化合物は、12-リボキシゲナーゼに対して
20 極めて強力な阻害作用が認められ、 IC_{50} 値は、ほぼ 10^{-9} モルのオーダーであり、公知のバイカレンのそれに比して同等以上であった。一方、本発明の化合物は、5-リボキシゲナーゼに対しても阻害作用を有するが、その IC_{50} 値は、12-リボキシゲナーゼに対するそれよりも3～10倍以上の値であった。従って、本発明の化
25 合物は、12-リボキシゲナーゼに対して選択的に阻害作用を有することが判明した。

表 2 3

5	化合物	12-リボキシゲナーゼ 阻害作用 IC ₅₀ (M)	5-リボキシゲナーゼ 阻害作用 IC ₅₀ (M)
	式22c (実施例54)	8.6×10^{-9}	5.6×10^{-8}
	式23c (実施例55)	1.0×10^{-8}	3.0×10^{-8}
10	式24c (実施例56)	5.6×10^{-9}	2.8×10^{-8}
	式25c (実施例57)	5.9×10^{-9}	3.6×10^{-8}
15	式26c (実施例58)	3.2×10^{-9}	3.4×10^{-8}
	式21c バイカレン	4.2×10^{-8}	2.4×10^{-6}

20

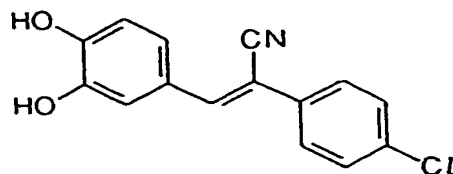
25 発明を実施するための最良の形態

次に実施例及び参考例を示して本発明を更に詳述するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

実施例 1

758mg (5.0mmol) の4-クロロフェニルアセトニト

リル（東京化成社製）と、69.1 mg (5.0 mmol) の 3, 4-
 ジヒドロキシベンズアルデヒド（東京化成社製）の 10 ml エタ
 ノール（国産化学社製）混合物に、0.54 ml のピペリジン（和
 光純薬工業社製）を添加し、6 時間加熱還流した。空冷後、反応物
 5 を 100 ml の 1 規定塩酸に添加して攪拌し、析出物を濾別し、水
 洗して酢酸エチル（国産化学社製）に溶解し、20% 亜硫酸水素ナ
 トリウム水溶液で 2 回、次いで飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸
 ナトリウム（和光純薬工業社製）で乾燥した。次いで減圧下で溶媒
 を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液は
 10 ヘキサン：酢酸エチルの比が 5 : 1 ~ 5 : 2 を用いた）により精製
 し、次の化学式



.....式 37

15

で示される黄色結晶化合物 91.9 mg (収率 67.6%) を得た。
 得られた化合物の融点は、160 ~ 162 °C であった。

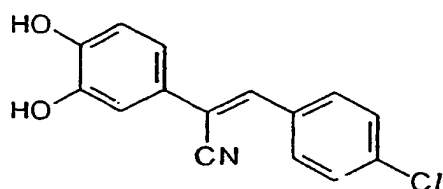
実施例 2

20 1.77 g (10.0 mmol) の 3, 4-ジメトキシフェニル
 アセトニトリル（東京化成社製）、1.41 g (10.0 mmol)
 の 4-クロロベンズアルデヒド（東京化成社製）、及び 5 ml の
 エタノール（国産化学社製）を加熱して溶解し、20% 水酸化ナト
 リウム水溶液 2 滴を添加し、1 夜攪拌し、析出した結晶をエタノー
 25 ル中で粉碎し、濾過し、エタノール、次いでヘキサンで順次洗浄し
 た後、乾燥し、2.39 g (収率 79.7%) の α -シアノー 3,
 4-ジメトキシ-4'-クロロスチルベン（黄緑色の結晶）を得た。
 。

0.75 g (2.5 mmol) の前記 α -シアノー 3, 4-ジメ

トキシ-4'-クロロスチルベンと2.31g (20.0 mmol) の塩化ピリジニウム (和光純薬工業社製) の混合物をアルゴンガス雰囲気下で、予め210℃に加熱した油浴上で熔融混合し、同温度で1時間攪拌した。次いで空冷し、固化した反応物に2規定塩酸及び酢酸エチル (国産化学社製) を添加し、溶媒層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出して溶媒層に加え、これを飽和食塩水で洗浄し、溶媒層を無水硫酸ナトリウム (和光純薬工業社製) で乾燥した。

次いで減圧下で溶媒を留去し、残渣を少量の酢酸エチルに溶解し、若干混濁するまでヘキサンを添加して攪拌し、析出した結晶を濾別し、乾燥し、次の化学式



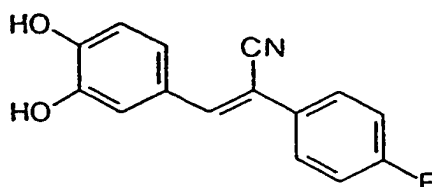
.....式 3 8

15

で示される黄色結晶化合物 455 mg (収率 67.0%) を得た。得られた化合物の融点は、171~172℃であった。

実施例 3

4-クロロフェニルアセトニトリルの代りに 676 mg (5.0 mmol) の 4-フルオロフェニルアセトニトリル (東京化成社製) を用いたことを除き、実施例 1 と同一の方法により、次の化学式



.....式 3 9

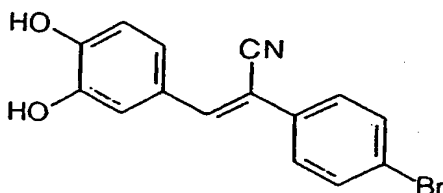
25

で示される淡黄色結晶化合物 405 mg (収率 31.7%) を得た。得られた化合物の融点は、184~186℃であった。

実施例 4

4-クロロフェニルアセトニトリルの代りに 980 mg (5.0 mmol) の 4-ブロモフェニルアセトニトリル (東京化成社製) を用いたことを除き、実施例 1 と同一の方法により、次の化学式

5

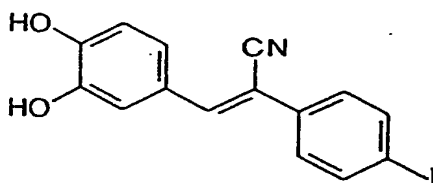


.....式 4 0

で示される淡黄色結晶化合物 1.14 g (収率 72.2%) を得た。
10。得られた化合物の融点は、172~175℃であった。

実施例 5

4-クロロフェニルアセトニトリルの代りに、次の方法により合成した 1.22 g (5.0 mmol) の 4-ヨードフェニルアセトニトリルを用いたことを除き、実施例 1 と同一の方法により、次の
15 化学式



.....式 4 1

20

で示される黄色結晶化合物 1.39 g (収率 76.4%) を得た。
得られた化合物の融点は、197~198℃であった。

[4-ヨードフェニルアセトニトリルの合成]

4.36 g (20 mmol) の p-ヨードトルエン (東京化成社
25 製)、3.92 g (22 mmol) の N-ブロモコハク酸イミド (東京化成社製) 及び 60 ml の四塩化炭素 (和光純薬工業社製) の混合物を白熱灯照射下で 4 時間加熱還流し、2.67 g (収率 45.0%) の 4-ヨードベンジルブロミド (白色結晶) を得た。次いで予め 50℃ に加温した 0.49 g (10 mmol) のシアン化ナ

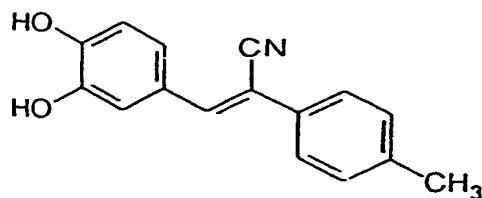
トリウム（国産化学社製）の 10 mmol ジメチルスルホキシド（アルドリッチ社製）溶液に、前記 4-ヨードベンジルブロミド 1.48 g (5.0 mmol) を添加し、放冷下で 3 時間攪拌し、固化した反応生成物を水に溶解し、ヘキサンで抽出し、ヘキサンを留去し、

5 4-ヨードフェニルアセトニトリルの白色結晶 0.84 g (収率 68.9%) を得た。

実施例 6

4-クロロフェニルアセトニトリルの代りに 656 mg (5.0 mmol) の p-トリルアセトニトリル（東京化成社製）を用いた

10 ことを除き、実施例 1 と同一の方法により、次の化学式



.....式 4 2

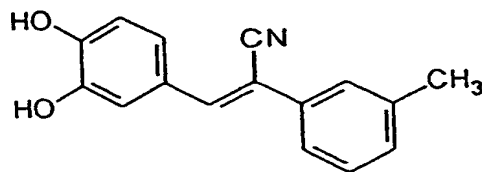
15

で示される黄色結晶化合物 515 mg (収率 41.0%) を得た。
得られた化合物の融点は、164 ~ 165 °C であった。

実施例 7

4-クロロフェニルアセトニトリルの代りに 656 mg (5.0 mmol) の m-トリルアセトニトリル（アルドリッチ社製）を用いたことを除き、実施例 1 と同一の方法により、次の化学式

20



.....式 4 3

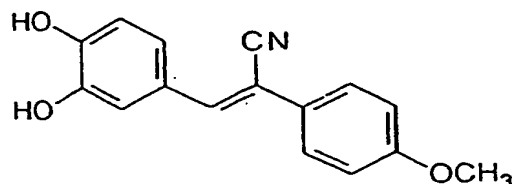
25

で示される淡黄色結晶化合物 360 mg (収率 28.7%) を得た。
得られた化合物の融点は、144 ~ 145 °C であった。

実施例 8

4-クロロフェニルアセトニトリルの代りに 736 mg (5.0 mmol) の 4-メトキシフェニルアセトニトリル (アルドリッチ社製) を用いたことを除き、実施例 1 と同一の方法により、次の化学式

5



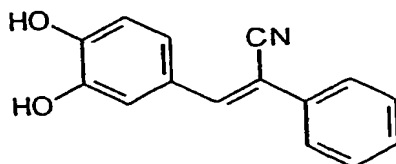
.....式 4 4

10 で示される淡黄色結晶化合物 214 mg (収率 16.0%) を得た。得られた化合物の融点は、197~198℃であった。

実施例 9

4-クロロフェニルアセトニトリルの代りに 586 mg (5.0 mmol) のフェニルアセトニトリル (東京化成社製) を用いたことを除き、実施例 1 と同一の方法により、次の化学式

15



.....式 4 5

20

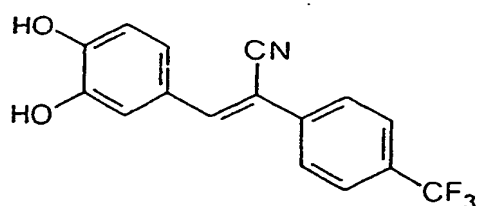
で示される淡黄色結晶化合物 890 mg (収率 75.0%) を得た。得られた化合物の融点は、148~150℃であった。

実施例 10

4-クロロフェニルアセトニトリルの代りに 926 mg (5.0 mmol) の 4-トリフルオロメチルフェニルアセトニトリル (アルドリッチ社製) を用いたことを除き、実施例 1 と同一の方法により、次の化学式

25

56



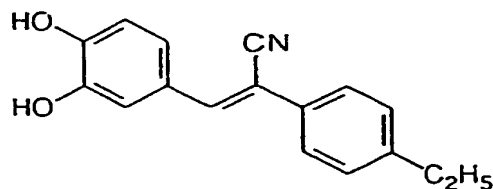
.....式 4 6

5

で示される黄色結晶化合物 6 5 7 m g (収率 8 7 . 4 %) を得た。
得られた化合物の融点は、1 6 8 ~ 1 6 9 °C であった。

実施例 1 1

4 - クロロフェニルアセトニトリルの代りに、次の方法により合
成した 7 2 6 m g (5 . 0 m m o l) の 4 - エチルフェニルアセト
ニトリルを用いたことを除き、実施例 1 と同一の方法により、次の
化学式



.....式 4 7

15

で示される淡黄色結晶化合物 2 8 1 m g (収率 2 1 . 2 %) を得た。
得られた化合物の融点は、1 3 7 ~ 1 3 8 °C であった。

20 [4 - エチルフェニルアセトニトリルの合成]

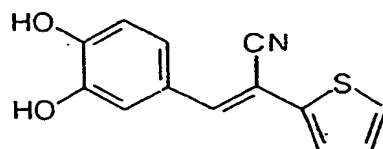
2 . 7 2 g (2 0 m m o l) の 4 - エチルベンジルアルコール (
アルドリッチ社製) に、5 0 m l の 4 7 % 臭化水素酸 (和光純薬工
業社製) を添加し、室温下で 3 0 分間激しく攪拌した後、ヘキサン
で抽出し、無色油状の 4 - エチルベンジルブロミド 3 . 9 8 g を得
た。次いで予め 5 0 °C に加温した 1 . 9 6 g (4 0 m m o l) のシ
アン化ナトリウム (国産化学社製) の 2 0 m l ジメチルスルホキシ
ド (アルドリッチ社製) 溶液に、前記の 4 - エチルベンジルブロミ
ド 3 . 9 8 g を加え、放冷下で 3 時間攪拌し、固化した反応生成物
を水に溶解し、ヘキサンで抽出し、ヘキサンを留去し、4 - エチル

25

フェニルアセトニトリルの淡黄色油状物 2.70 g (収率 93.1%) を得た。

実施例 12

4-クロロフェニルアセトニトリルの代りに 616 mg (5.0 mmol) のチオフェン-2-イルアセトニトリル (東京化成社製) を用いたことを除き、実施例 1 と同一の方法により、次の化学式

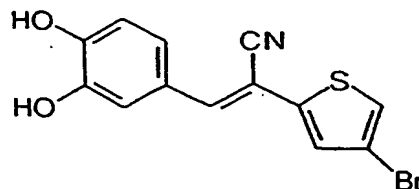


.....式 48

で示される黄色結晶化合物 281 mg (収率 21.2%) を得た。得られた化合物の融点は、180.5 ~ 181.5 °C であった。

実施例 13

4-クロロフェニルアセトニトリルの代りに、次の方法により合成した 1.01 g (5.0 mmol) の 4-ブロモチオフェン-2-イルアセトニトリルを用いたことを除き、実施例 1 と同一の方法により、次の化学式



.....式 49

で示される黄色結晶化合物 1.05 g (収率 65.0%) を得た。

得られた化合物の融点は、222 ~ 224 °C であった。

[4-ブロモチオフェン-2-イルアセトニトリルの合成]

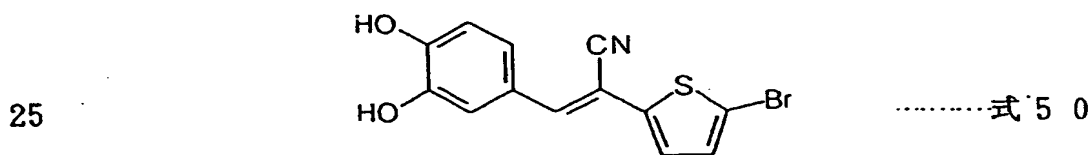
9.55 g (50 mmol) の 4-ブロモチオフェン-2-カルボキサルデヒド (アルドリッチ社製) 及び 100 ml のエタノール (国産化学社製) の混合物を、氷浴中で冷却しながら 3.78 g

(100 mmol) の水素化ホウ素ナトリウム (米山薬品社製) を徐々に添加し、全量を添加後室温で 1.5 時間攪拌した後、塩酸酸性として減圧下で濃縮乾固した。残渣を水に溶解し、エーテルで抽出し、油状の 4-ブロモチオフェン-2-イルメタノール 9.29 g (収率 96%) を得た。

次いで 4.83 g (25 mmol) の前記 4-ブロモチオフェン-2-イルメタノールに、63 ml の 47% 臭化水素酸 (和光純薬工業社製) を添加し、室温で 30 分間激しく攪拌し、ペンタン (国産化学社製) で抽出し、淡黄色油状の 2-ブロモメル-4-ブロモチオフェン 5.31 g (収率 82.8%) を得た。得られた 2-ブロモメル-4-ブロモチオフェン 5.12 g を用いて、実施例 5 の 4-ヨードフェニルアセトニトリルの合成と同一の方法により、シアン化ナトリウムと反応させ、副生する α , α -ビス [(4-ブロモチオフェン-2-イル) メチル] -4-ブロモチオフェンアセトニトリルを分別再結晶により除去し、白色結晶の 4-ブロモチオフェン-2-イルアセトニトリル 1.50 g (収率 37.0%) を得た。

実施例 14

4-クロロフェニルアセトニトリルの代りに、次の方法により合成した 1.01 g (5.0 mmol) の 5-ブロモチオフェン-2-イルアセトニトリルを用いたことを除き、実施例 1 と同一の方法により、次の化学式



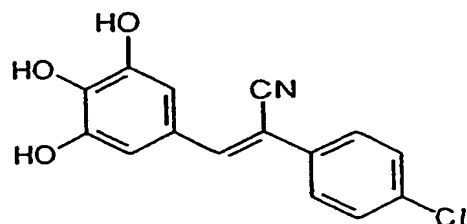
で示される黄色結晶化合物 216 mg (収率 13.4%) を得た。得られた化合物の融点は、185~186℃であった。

[5-ブロモチオフェン-2-イルアセトニトリルの合成]

5-ブロモチオフェン-2-カルボキサアルデヒド（アルドリッチ社製）を用いたこと、及び精製を高速液体クロマトグラフィーで行ったことを除き、実施例13の4-ブロモチオフェン-2-イルアセトニトリルの合成方法と同一の方法により合成した。

実施例15

3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒドの代りに771mg（5.0mmol）の3, 4, 5-トリヒドロキシベンズアルデヒド（アルドリッチ社製）を用いたことを除き、実施例1と同一の方法により、次の化学式



.....式51

15

で示される淡黄色結晶化合物344mg（収率23.9%）を得た。得られた化合物の融点は、240～243℃であった。

実施例16

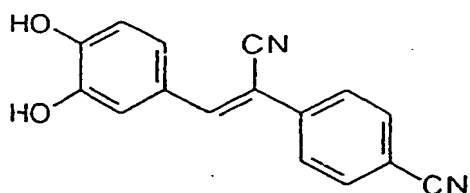
4-クロロフェニルアセトニトリルの代りに次の方法で合成した355mg

20

（2.5mmol）のシアノフェニルアセトニトリルを、345mg（2.5mmol）の3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド（アルドリッチ社製）、5mlのエタノール及び0.27mlのピペリジン（和光純薬工業社製）を用いたこと、室温で6時間攪拌した

25 ことを除き、実施例1と同一の方法により、次の化学式

60



.....式 5 2

5

で示される黄色結晶化合物 558 mg (収率 85.1%) を得た。
得られた化合物の融点は、263~265℃であった。

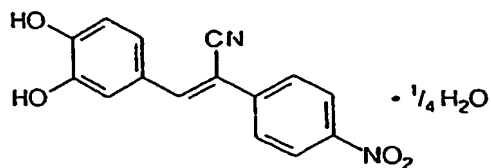
[4-シアノフェニルアセトニトリルの合成]

2.34 g (20 mmol) の p-トルニトリル (東京化成社製
10) を用いたことを除き、実施例 5 の 4-ヨードフェニルアセトニ
トリルの合成方法と同一の方法により 2.0 g (収率 51.0%) の
4-ブロモメチルベンゾニトリル (白色結晶) を得た。次いで 1.
76 g (9.0 mmol) の前記 4-ブロモメチルベンゾニトリル
を用いたこと、並びに精製をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
15 及び再結晶によったことを除き、実施例 5 の 4-ヨードフェニルア
セトニトリルの合成方法と同一の方法により、4-シアノフェニル
アセトニトリルの淡黄色結晶 438 mg (収率 34.2%) を得た
。

実施例 17

20 4-クロロフェニルアセトニトリルの代りに 811 mg (5.0
mmol) の 4-ニトロアセトニトリル (アルドリッチ社製) を用
いたこと、室温で 4 時間攪拌したこと、及び精製をエタノール-水
からの再結晶法によったことを除き、実施例 1 と同一の方法により
、次の化学式

25



.....式 5 3

で示される橙色結晶化合物 1. 18 g (収率 82.3%) を得た。
得られた化合物の融点は、260～262℃であった。

実施例 18

- 1錠当たり次の割合の組成からなる混合物を調製し、常法により
5錠剤機により打錠し、本発明の医薬を製造した。

実施例 1 で得た化合物	30.0 (mg)
乳糖 (岩城製薬社製)	40.0
トウモロコシ澱粉 (吉田製薬社製)	15.0
ステアリン酸マグネシウム (太平化学社製)	0.4
10 カルボキシメチルセルロースカルシウム (ニチリン化学工業社製)	20.0

実施例 19

- 1カプセル当たり次の割合の組成からなる混合物を調製し、常法
15によりゼラチン・カプセルに充填し、本発明の医薬を製造した。

実施例 5 で得た化合物	30.0 (mg)
乳糖 (岩城製薬社製)	40.0
微粉末セルロース (日本ソーダ社製)	30.0
ステアリン酸マグネシウム (太平化学社製)	3.0

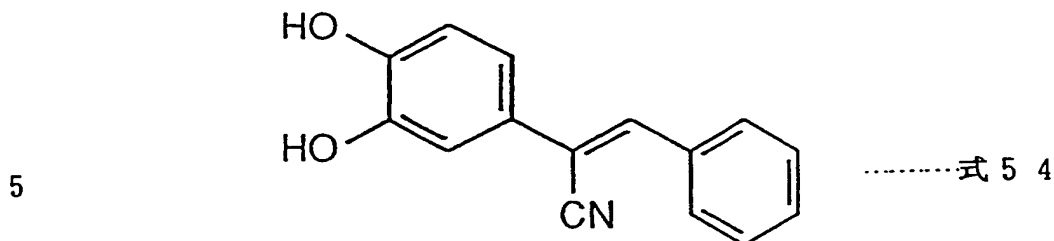
20

実施例 20

- 4-クロロベンズアルデヒドの代りに、1.06 g (10.0 mmol) のベンズアルデヒド (和光純薬工業社製) を用いたことを除き、実施例 2 と同一の方法により、2.62 g (収率 98.9%) の α -シアノー-3, 4-ジメトキシスチルベン (黄色結晶) を得た。

α -シアノー-3, 4-ジメトキシ-4'-クロロスチルベンの代りに、531 mg (2.0 mmol) の前記 α -シアノー-3, 4-ジメトキシスチルベンを用いたことを除き、実施例 2 と同一の方法

により、次の化学式



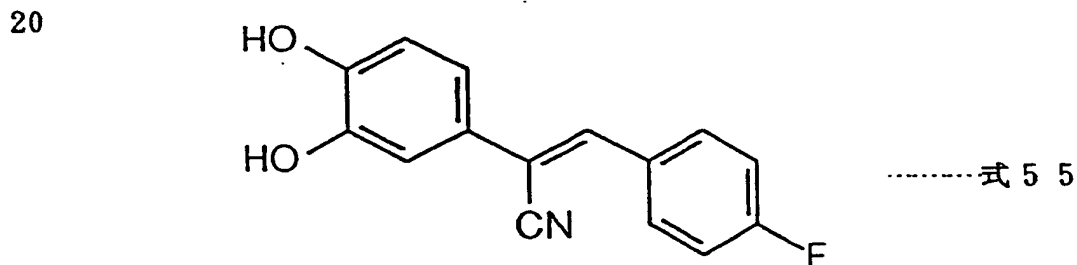
で示される黄色結晶化合物 253 mg (収率 53.4%) を得た。
得られた化合物の融点は、172.5~173.0℃であった。

10 実施例 21

4-クロロベンズアルデヒドの代りに、1.24 g (10.0 mmol) の 4-フルオロベンズアルデヒド (東京化成社製) を用いたことを除き、実施例 2 と同一の方法により、2.33 g (収率 82.2%) の α -シアノー 3, 4-ジメトキシフルオロスチルベン

15 (白色結晶) を得た。

α -シアノー 3, 4-ジメトキシ-4'-クロロスチルベンの代りに、567 mg (2.0 mmol) の前記 α -シアノー 3, 4-ジメトキシ-4'-フルオロスチルベンを用いたことを除き、実施例 2 と同一の方法により、次の化学式



25

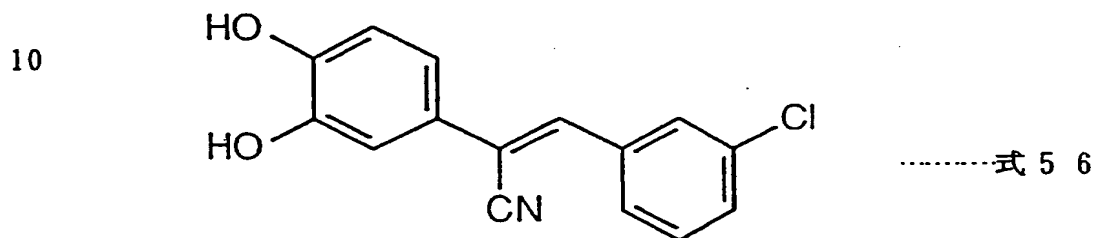
で示される白色結晶化合物 432 mg (収率 84.6%) を得た。
得られた化合物の融点は、175.5~176.0℃であった。

実施例 22

4-クロロベンズアルデヒドの代りに、1.41 g (10.0 mmol)

mol) の 3-クロロベンズアルデヒド (東京化成社製) を用いたことを除き、実施例 2 と同一の方法により、2.35 g (収率 78.3%) の α -シアノ-3,4-ジメトキシ-3'-クロロスチルベン (黄色結晶) を得た。

- 5 α -シアノ-3,4-ジメトキシ-4'-クロロスチルベンの代りに、600 mg (2.0 mmol) の前記 α -シアノ-3,4-ジメトキシ-3'-クロロスチルベンを用いたことを除き、実施例 2 と同一の方法により、次の化学式



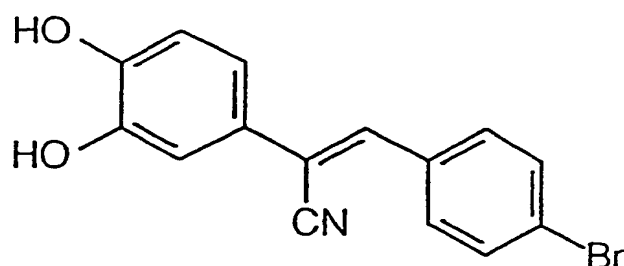
- 15 で示される白色結晶化合物 436 mg (収率 80.2%) を得た。得られた化合物の融点は、189~190℃であった。

実施例 23

- 4-クロロベンズアルデヒドの代りに、1.85 g (10.0 mmol) の 4-ブロモベンズアルデヒド (東京化成社製) を用いたことを除き、実施例 2 と同一の方法により、3.17 g (収率 92.1%) の α -シアノ-3,4-ジメトキシ-4'-ブロモスチルベン (黄色結晶) を得た。

- 25 α -シアノ-3,4-ジメトキシ-4'-クロロスチルベンの代りに、688 mg (2.0 mmol) の前記 α -シアノ-3,4-ジメトキシ-4'-ブロモスチルベンを用いたことを除き、実施例 2 と同一の方法により、次の化学式

5



.....式 5 7

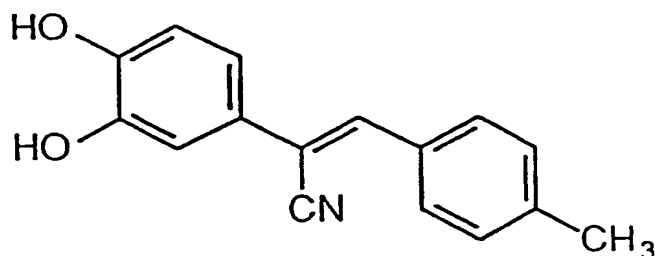
で示される白色結晶化合物 544 mg (収率 86.0%) を得た。
得られた化合物の融点は、171.0 ~ 171.5 °C であった。

実施例 24

10 4-クロロベンズアルデヒドの代りに、1.20 g (10.0 mmol) の 4-メチルベンズアルデヒド (和光純薬工業社製) を用いたことを除き、実施例 2 と同一の方法により、2.20 g (収率 78.8%) の α -シアノー-3, 4-ジメトキシ-4'-メチルスチルベン (黄色結晶) を得た。

15 α -シアノー-3, 4-ジメトキシ-4'-クロロスチルベンの代りに、559 mg (2.0 mmol) の前記 α -シアノー-3, 4-ジメトキシ-4'-メチルスチルベンを用いたことを除き、実施例 2 と同一の方法により、次の化学式

20



.....式 5 8

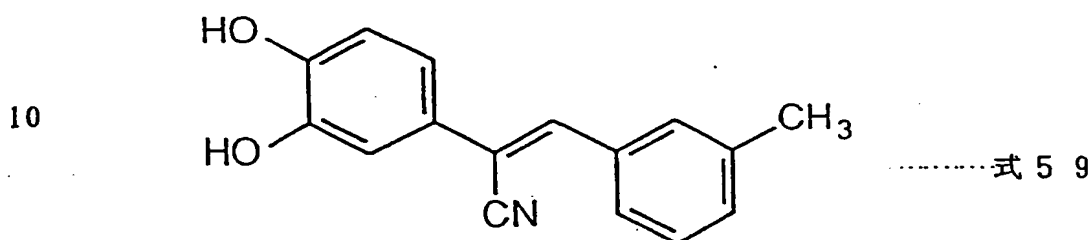
25 で示される白色結晶化合物 438 mg (収率 87.1%) を得た。
得られた化合物の融点は、162.5 ~ 163.0 °C であった。

実施例 25

4-クロロベンズアルデヒドの代りに、1.20 g (10.0 mmol) の 3-メチルベンズアルデヒド (東京化成社製) を用いた

ことを除き、実施例 2 と同一の方法により、1.46 g (収率 52.3%) の α -シアノ-3,4-ジメトキシ-3'-メチルスチルベン (黄色結晶) を得た。

α -シアノ-3,4-ジメトキシ-4'-クロロスチルベンの代りに、559 mg (2.0 mmol) の前記 α -シアノ-3,4-ジメトキシ-3'-メチルスチルベンを用いたことを除き、実施例 2 と同一の方法により、次の化学式



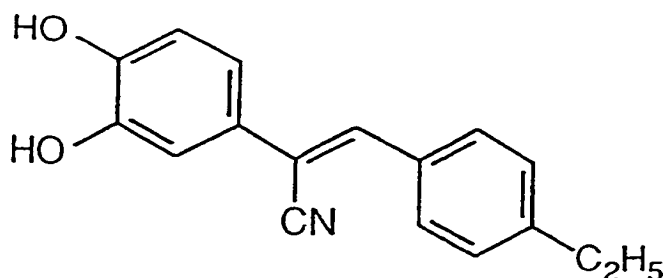
で示される黄色結晶化合物 294 mg (収率 58.5%) を得た。
15 得られた化合物の融点は、110~111℃であった。

実施例 26

4-クロロベンズアルデヒドの代りに、1.34 g (10.0 mmol) の 4-エチルベンズアルデヒド (東京化成社製) を用いたことを除き、実施例 2 と同一の方法により、1.79 g (収率 61.0%) の α -シアノ-3,4-ジメトキシ-4'-エチルスチルベン (淡黄色結晶) を得た。
20

α -シアノ-3,4-ジメトキシ-4'-クロロスチルベンの代りに、587 mg (2.0 mmol) の前記 α -シアノ-3,4-ジメトキシ-4'-エチルスチルベンを用いたことを除き、実施例
25 2 と同一の方法により、次の化学式

5



.....式 6 0

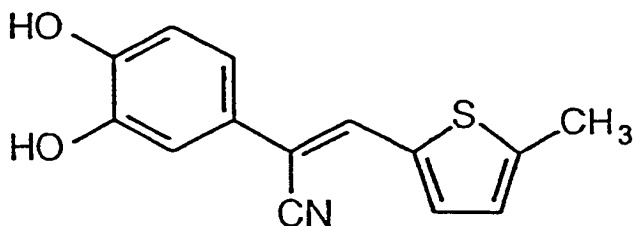
で示される黄色結晶化合物 448 mg (収率 84.4%) を得た。
得られた化合物の融点は、140.5 ~ 141.0 °C であった。

実施例 27

- 10 4-クロロベンズアルデヒドの代りに、1.26 g (10.0 mmol) の 5-メチルチオフェン-2-カルボキサルデヒド (東京化成社製) を用いたことを除き、実施例 2 と同一の方法により、
2.36 g (収率 82.7%) の α -(3,4-ジメトキシフェニル)- β -(5-メチルチオフェン-2-イル) アクリロニトリル
15 (淡黄色結晶) を得た。

α -シアノ-3,4-ジメトキシ-4'-クロロスチルベン の代りに、571 mg (2.0 mmol) の前記 α -(3,4-ジメトキシフェニル)- β -(5-メチルチオフェン-2-イル) アクリロニトリル を用いたことを除き、実施例 2 と同一の方法により、次の化学式
20

25



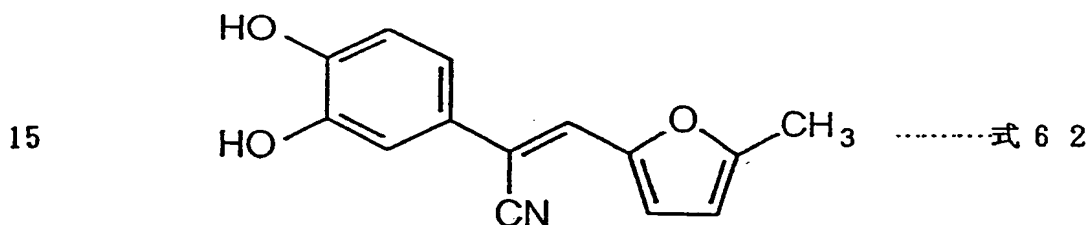
.....式 6 1

で示される橙色結晶化合物 400 mg (収率 77.7%) を得た。
得られた化合物の融点は、183.0 ~ 183.5 °C であった。

実施例 28

4-クロロベンズアルデヒドの代りに、1.10 g (10.0 mmol) の 5-メチルフラン-2-カルボキサアルデヒド (和光純薬工業社製) を用いたことを除き、実施例 2 と同一の方法により、2.16 g (収率 80.2%) の α -(3,4-ジメトキシフェニル)- β -(5-メチルフラン-2-イル) アクリロニトリル (黄色結晶) を得た。

α -シアノ-3,4-ジメトキシ-4'-クロロスチルベンに、539 mg (2.0 mmol) の前記 α -(3,4-ジメトキシフェニル)- β -(5-メチルフラン-2-イル) アクリロニトリルを用いたことを除き、実施例 2 と同一の方法により、次の化学式



で示される橙色結晶化合物 320 mg (収率 66.3%) を得た。得られた化合物の融点は、150.5 ~ 151.0 °C であった。

20 実施例 29

5-メチルフラン-2-カルボキサアルデヒド (和光純薬工業社製) 5.51 g (50 mmol)、ロダニン (東京化成社製) 6.66 g (50 mmol)、無水酢酸ナトリウム (国産化学社製) 12.3 g (150 mmol) 及び酢酸 (和光純薬工業社製) 35 ml の混合物を 30 分間加熱還流し、空冷し、500 ml の水に添加し、析出した結晶を濾取し、水、エタノール、エーテルで順次洗浄した後、乾燥し、(5-メチルフルフリリデン) ロダニンの橙褐色結晶 10.04 g (収率 89.1%) を得た。

この全量を 15% 水酸化ナトリウム水溶液 65 ml に懸濁し、1

0 0 °Cで3 0 分間加熱し、空冷した後、5 0 0 m l の1 0 % 塩酸に添加し、析出した結晶を濾取し、水洗し、乾燥し、3 - (5 - メチルフリル) - 2 - チオケトプロピオン酸の黄色結晶 8 . 2 2 g を得た。

- 5 この全量にエタノール 4 5 m l 及び塩酸ヒドロキシルアミン（和光純薬工業社製）1 0 . 1 g （1 4 6 m m o l ）を添加し、更にナトリウムエトキシド（アルドリッチ社製、2 1 % 変性エタノール溶液）5 5 m l （1 4 7 m m o l 相当）を徐々に添加し、1 0 0 °Cで1 時間加熱し、空冷し、減圧下で濃縮した。残渣に5 % 水酸化ナトリウム水溶液 2 0 m l を添加して懸濁し、氷冷下で注意しながら1 0 % 塩酸 2 0 m l を添加し、エーテルで3 回抽出し、エーテル層を飽和食塩水洗浄し、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥した後、エーテルを留去した。

- 15 残渣を少量のエーテルに溶解し、白濁が生じるまでトルエンを徐々に添加し、静置し、析出した結晶を回収し、トルエンで十分洗浄し、乾燥し、3 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 2 - ヒドロキシミノプロピオン酸の黄色結晶 4 . 5 5 g （収率 5 3 . 3 % ）を得た。

- 20 この全量をベンゼン 6 0 m l に溶解し、1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール（アルドリッチ社製）3 . 9 7 g （2 4 . 8 m m o l ）を徐々に添加し、7 0 °Cで1 時間加熱し、空冷し、5 0 m l の氷水に添加し、ベンゼンで3 回抽出し、ベンゼン層を重曹水、飽和食塩水、1 % 塩酸、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、油状物 2 . 4 0 g を得た。

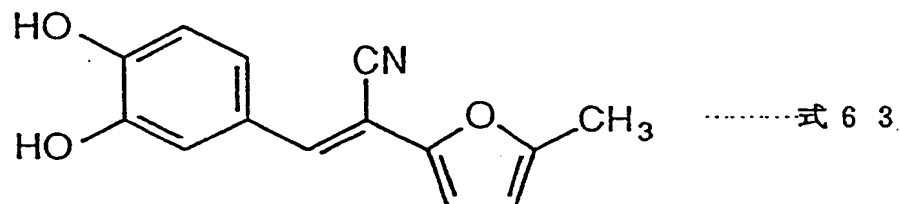
- 25 この油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 4 ）で精製し、5 - メチルフラン - 2 - イルアセトニトリルの無色油状物 2 . 0 0 g （収率 6 6 . 6 % ）を得た。

前記 5 - メチルフラン - 2 - イルアセトニトリル 6 0 6 m g （5 . 0 m m o l ）及び 3 , 4 - ジメトキシベンズアルデヒド（東京化

成社製) 831 mg (5.0 mmol) を用いたことを除き、実施例 2 と同一の方法により、419 mg (収率 31.1%) の 5-メチル- α -(3,4-ジメトキシベンジリデン) フラン-2-アセトニトリル (黄色結晶) を得た。

- 5 α -シアノ-3,4-ジメトキシ-4'-クロロスチルベンに、323 mg (1.2 mmol) の前記 5-メチル- α -(3,4-ジメトキシベンジリデン) フラン-2-アセトニトリル及び塩化ピリジニウム (和光純薬工業社製) 1.73 g (15 mmol) を用いたことを除き、実施例 2 と同一の方法により、次の化学式

10



15

で示される橙色結晶化合物 140 mg (収率 48.4%) を得た。得られた化合物の融点は、153.0 ~ 153.5 °C であった。

- 以下の参考例及び実施例において製造した本発明の第 3 の態様の
- 20 化合物及び中間体の核磁気共鳴スペクトル及び赤外線吸収スペクトルの測定値を表 14 ~ 表 22 に示した。また、核磁気共鳴スペクトル [$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz)] は、テトラメチルシランを内部標準として重ジメチルスルホキシド (DMSO- d_6) 溶液中又は重クロロホルム (CDCl $_3$) に重メタノール (CD $_3$ OD) を
- 25 2 ~ 3 滴添加した混合溶液中で、赤外線吸収スペクトルは、KBr 錠剤法で、それぞれ測定した。

表 1 4

化合物	構造式	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , δ ppm)	IR (V cm ⁻¹)
式34b		2.32(3H,s), 2.33(3H,s), 7.48(1H,d), 7.61(2H,d), 7.79(2H,d), 7.82(1H,d), 7.88(1H,dd), 8.10(1H,s)	2220, 1775, 1505, 1375, 1265, 1215, 1190, 1110, 1010, 830
式35b		1.14(3H,l), 1.15(3H,l), 2.63(2H,q), 2.64(2H,q), 7.48(1H,d), 7.60(2H,d), 7.79(2H,d), 7.82(1H,d), 7.89(1H,dd), 8.09(1H,s)	3000, 2950, 2220, 1775, 1760, 1505, 1495, 1460, 1420, 1360, 1295, 1265, 1205, 1140, 1120, 1070, 1010, 980, 840
式36b		0.977(3H,l), 0.982(3H,l), 1.659(2H,hex), 1.665(2H,hex), 2.586(2H,l), 2.600(2H,l), 7.48(1H,d), 7.60(2H,d), 7.79(2H,d), 7.81(1H,d), 7.90(1H,dd), 8.10(1H,s)	2980, 2950, 2890, 2220, 1770, 1515, 1500, 1465, 1425, 1365, 1265, 1250, 1155, 1135, 1095, 960, 830
式37b		0.89(6H,m), 1.34(8H,m), 1.64(4H,m), 2.60(2H,l), 2.61(2H,l), 7.47(1H,d), 7.60(2H,d), 7.79(2H,d), 7.81(1H,d), 7.89(1H,dd), 8.10(1H,s)	2980, 2950, 2890, 2880, 2225, 1775, 1520, 1500, 1475, 1430, 1375, 1275, 1270, 1250, 1240, 1215, 1140, 1100, 990, 980, 960, 830
式39b		2.31(3H,s), 2.32(3H,s), 7.45(1H,d), 7.64(2H,d), 7.68-7.72(2H,m), 7.95(2H,d), 8.09(1H,s)	2220, 1785, 1765, 1590, 1505, 1430, 1370, 1265, 1200, 1125, 1010

表 15

化合物	構造式	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , δ ppm)	IR (ν cm ⁻¹)
式40b		2.31(3H,s), 2.32(3H,s), 7.46(1H,d), 7.59(2H,m), 7.68-7.72(2H,m), 7.90(1H,m), 7.97(1H,m), 8.09(1H,s)	2230, 1780, 1770, 1610, 1565, 1520, 1440, 1420, 1380, 1360, 1310, 1280, 1270, 1220, 1200, 1170, 1130, 1030, 1015, 910, 795, 690
式42b		2.31(3H,s), 2.32(3H,s), 7.42(2H,l), 7.44(1H,d), 7.67-7.71(2H,m), 8.01(1H,dd), 8.09(1H,s)	2210, 1770, 1600, 1510, 1375, 1270, 1230, 1210, 1195, 1170, 1130
式44b		2.30(3H,s), 2.32(3H,s), 7.44(1H,d), 7.68-7.72(2H,m), 7.77(2H,d), 7.87(2H,d), 8.07(1H,s)	2220, 1780, 1760, 1580, 1500, 1430, 1370, 1260, 1200, 1165, 1125, 1075, 1005
式46b		2.31(3H,s), 2.33(3H,s), 7.47(1H,d), 7.56(2H,d), 7.81(1H,d), 7.88(1H,dd), 7.90(2H,d), 8.10(1H,s)	2220, 1770, 1505, 1435, 1370, 1265, 1240, 1215, 1120
式48b		2.30(3H,s), 2.32(3H,s), 2.38(3H,s), 7.37(2H,d), 7.42(1H,d), 7.66-7.70(2H,m), 7.85(2H,d), 8.03(1H,s)	3075, 2230, 1780, 1605, 1520, 1510, 1435, 1375, 1295, 1285, 1270, 1220, 1200, 1170, 1120, 1110, 1020, 900, 810

表 16

化合物	構造式	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , δ ppm)	IR (ν _{cm⁻¹})
式50b		2.31(3H,s), 2.32(3H,s), 2.38(3H,s), 7.34(1H,d), 7.43(1H,d), 7.44(1H,t), 7.67-7.71(2H,m), 7.74(1H,s), 7.76(1H,d), 8.04(1H,s)	3060, 2960, 2230, 1780, 1770, 1615, 1600, 1520, 1420, 1370, 1305, 1275, 1220, 1200, 1180, 1170, 1130, 1015, 895, 855, 795, 695
式52b		1.22(3H,t), 2.30(3H,s), 2.32(3H,s), 2.68(2H,q), 7.40(2H,d), 7.43(1H,d), 7.68-7.70(2H,m), 7.87(2H,d), 8.04(1H,s)	2975, 2940, 2220, 1770, 1605, 1570, 1425, 1370, 1270, 1210, 1190, 1160, 1120
式54b		2.32(3H,s), 2.34(3H,s), 7.50(1H,d), 7.86(1H,d), 7.90(2H,d), 7.92(1H,dd), 7.99(2H,d), 8.23(1H,s)	2230, 1780, 1605, 1510, 1440, 1425, 1380, 1340, 1275, 1240, 1220, 1195, 1130, 1080, 1020, 920, 850
式56b		2.31(3H,s), 2.33(3H,s), 3.82(3H,s), 7.09(2H,d), 7.45(1H,d), 7.70(2H,d), 7.77(1H,d), 7.85(1H,dd), 7.92(1H,s)	2230, 1790, 1780, 1620, 1520, 1375, 1290, 1275, 1220, 1190, 1120, 1035, 1020, 840
式58b		2.31(3H,s), 2.32(3H,s), 7.44(1H,d), 7.50-7.58(3H,m), 7.68-7.72(2H,m), 7.94(2H,d), 8.09(1H,s)	2225, 1775, 1760, 1510, 1365, 1265, 1230, 1220, 1195, 1170, 1120, 900, 690

表 17

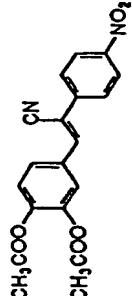
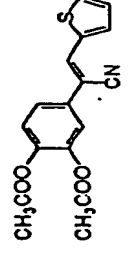
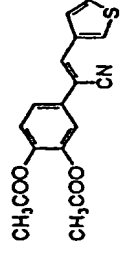
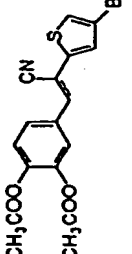
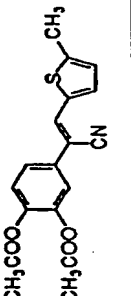
化合物	構造式	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , δ ppm)	IR (V cm ⁻¹)
式60b		2.33(3H,s), 2.34(3H,s), 7.52(1H,d), 7.88(1H,d), 7.95(1H,dd), 8.05(2H,dd), 8.31(1H,s), 8.37(2H,d)	2220, 1780, 1765, 1590, 1520, 1370, 1350, 1265, 1200, 1120, 1010, 855, 755
式62b		2.30(3H,s), 2.32(3H,s), 7.28(1H,dd), 7.42(1H,d), 7.63-7.67(2H,m), 7.77(1H,d), 7.95(1H,d), 8.33(1H,s)	3140, 2230, 1780, 1770, 1600, 1515, 1440, 1420, 1375, 1340, 1280, 1240, 1230, 1200, 1180, 1130, 1020, 900, 880, 725, 720
式64b		2.30(3H,s), 2.32(3H,s), 7.42(1H,d), 7.63-7.66(2H,m), 7.77(1H,dd), 7.79(1H,dd), 8.10(1H,s), 8.22(1H,m)	3130, 2960, 2230, 1780, 1770, 1610, 1520, 1435, 1380, 1350, 1310, 1280, 1235, 1200, 1180, 1130, 1020, 900, 860, 790
式66b		2.31(3H,s), 2.33(3H,s), 7.47(1H,d), 7.51(1H,d), 7.78(1H,d), 7.85(1H,d), 7.86(1H,dd), 7.95(1H,s)	3120, 2240, 1780, 1515, 1430, 1375, 1335, 1260, 1220, 1190, 1120, 1025, 830
式68b		2.29(3H,s), 2.31(3H,s), 2.56(3H,s), 6.99(1H,d), 7.40(1H,d), 7.57(1H,d), 7.60-7.63(2H,m), 8.22(1H,s)	3070, 2230, 1780, 1600, 1515, 1465, 1440, 1380, 1280, 1220, 1200, 1180, 1125, 1115, 1025, 810

表 1 8

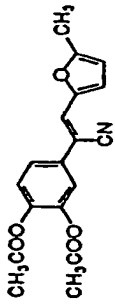
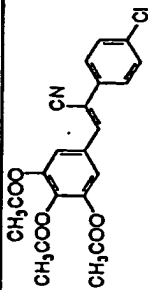
化合物	構造式	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , δ ppm)	IR (ν cm ⁻¹)
式70b		2.29(3H,s), 2.31(3H,s), 2.41(3H,s), 6.43 (1H,d), 7.07(1H,d), 7.38(1H,d), 7.61(2H,m), 7.82(1H,s)	3130, 3060, 2220, 1780, 1600, 1590, 1510, 1380, 1340, 1275, 1225, 1210, 1190, 1160, 1130, 1110, 1040, 1015, 895, 800
式72b		2.33(6H,s), 2.34(3H,s), 7.61(2H,d), 7.76 (2H,s), 7.79(2H,d), 8.09(1H,s)	2225, 1780, 1500, 1440, 1375, 1325, 1310, 1220, 1195, 1140, 1060, 1010, 830

表 19

化合物	構造式	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ ppm)	IR (V cm^{-1})
式32b		6.91(1H,d), 7.17(1H,dd), 7.39(1H,s), 7.40(2H,d), 7.55(2H,d), 7.64(1H,d)	3300, 2220, 1600, 1585, 1515, 1495, 1450, 1410, 1360, 1310, 1300, 1245, 1160, 1110, 1090, 1010, 950, 910, 830, 820, 800, 740, 715
式38b		6.89(1H,d), 7.09(1H,dd), 7.15(1H,d), 7.36(1H,s), 7.42(2H,d), 7.77(2H,d)	3500, 3300, 2230, 1610, 1590, 1530, 1490, 1440, 1380, 1365, 1310, 1300, 1285, 1270, 1225, 1200, 1170, 1120, 1100, 1010, 860, 790
式33b		6.89(1H,d), 7.09(1H,dd), 7.15(1H,d), 7.35(1H,s), 7.36-7.42(2H,m), 7.75(2H,m)	3400, 3280, 2240, 1610, 1590, 1580, 1540, 1485, 1445, 1340, 1310, 1300, 1280, 1225, 1200, 1185, 1120, 870, 810, 790, 700, 680
式41b		6.89(1H,d), 7.08(1H,dd), 7.14(2H,t), 7.14(1H,d), 7.37(1H,s), 7.83(2H,dd)	3370, 2230, 1610, 1520, 1445, 1385, 1300, 1255, 1175, 1130, 1115, 1020, 915, 860, 825, 805, 790
式43b		6.89(1H,d), 7.09(1H,dd), 7.15(1H,d), 7.33(1H,s), 7.58(2H,d), 7.70(2H,d)	3550, 3300, 2245, 1610, 1590, 1530, 1490, 1440, 1410, 1385, 1370, 1300, 1240, 1210, 1200, 1180, 1135, 1080, 1010, 910, 865, 810, 765, 770

表 2 0

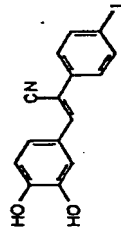
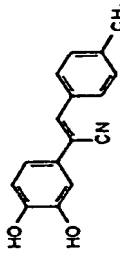
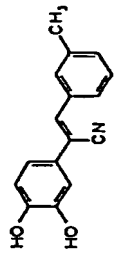
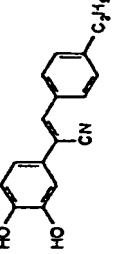
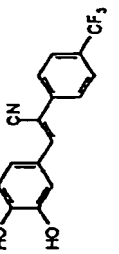
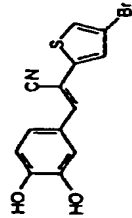
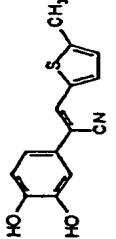
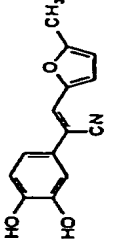
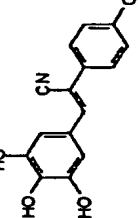
化合物	構造式	¹ H-NMR (CDCl ₃ + CD ₃ OD, δ ppm)	IR (V cm ⁻¹)
式45b		6.90(1H,d), 7.19(1H,dd), 7.36(2H,d), 7.41(1H,s), 7.62(1H,d), 7.75(2H,d)	3370, 3220, 2230, 1585, 1520, 1485, 1450, 1400, 1375, 1290, 1245, 1195, 1120, 1065, 1000, 955, 820, 805
式47b		2.40(3H,s), 6.89(1H,d), 7.08(1H,dd), 7.14(1H,d), 7.25(1H,d), 7.38(1H,s), 7.74(2H,d)	3550, 3300, 2240, 1615, 1530, 1460, 1400, 1360, 1300, 1270, 1215, 1195, 1135, 910, 860, 815, 795, 790, 770, 755, 710
式49b		2.38(3H,s), 6.86(1H,d), 7.06(1H,dd), 7.13(1H,d), 7.20(1H,d), 7.32(1H,t), 7.37(1H,s), 7.60(1H,s), 7.63(1H,d)	3470, 3300, 2230, 1625, 1610, 1600, 1580, 1530, 1520, 1475, 1440, 1360, 1295, 1275, 1250, 1220, 1200, 1125, 1110, 850, 810, 790, 775, 740, 680
式51b		1.26(3H,t), 2.70(2H,q), 6.89(1H,d), 7.09(1H,dd), 7.15(1H,d), 7.28(2H,d), 7.39(1H,s), 7.76(2H,d)	3470, 3180, 2990, 2950, 2260, 1620, 1520, 1475, 1400, 1370, 1340, 1300, 1230, 1215, 1115, 1065, 1030, 930, 905, 885, 835, 815, 795, 695
式53b		6.93(1H,d), 7.20(1H,dd), 7.49(1H,s), 7.68(2H,d), 7.69(1H,d), 7.74(2H,d)	3330, 2225, 1620, 1600, 1585, 1515, 1425, 1360, 1330, 1300, 1250, 1170, 1135, 1120, 1070, 1010, 960, 920, 875, 870, 850, 810, 740

表 2 1

化合物	構造式	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ ppm)	IR (V cm^{-1})
式55b		3.85(3H,s), 6.89(1H,d), 6.95(2H,d), 7.16(1H,dd), 7.31(1H,s), 7.55(2H,d), 7.58(1H,d)	3425, 3350, 2220, 1610, 1600, 1525, 1510, 1450, 1380, 1300, 1280, 1255, 1205, 1180, 1125, 1110, 1035, 1020, 865, 830
式57b		6.90(1H,d), 7.10(1H,dd), 7.16(1H,d), 7.41(1H,t), 7.42(1H,s), 7.45(2H,t), 7.83(2H,d)	3550, 3460, 3300, 2240, 1605, 1520, 1450, 1440, 1370, 1300, 1215, 1200, 1180, 1120, 870, 855, 790, 770, 745, 690
式59b		6.93(1H,d), 7.28(1H,dd), 7.58(1H,s), 7.67(1H,d), 7.80(2H,d), 8.29(2H,d)	3520, 3430, 2225, 1595, 1580, 1520, 1355, 1345, 1310, 1300, 1210, 1175, 1130, 860, 850, 755, 690
式61b		6.88(1H,d), 7.07(1H,dd), 7.12(1H,d), 7.13(1H,dd), 7.50(1H,d), 7.53(1H,s), 7.60(1H,d)	3500, 3300, 3120, 2250, 1620, 1540, 1450, 1400, 1375, 1360, 1335, 1320, 1295, 1240, 1205, 1175, 1120, 1060, 865, 730
式63b		6.88(1H,d), 7.07(1H,dd), 7.13(1H,d), 7.40(1H,dd), 7.41(1H,s), 7.72(1H,d), 7.87(1H,d)	3500, 3300, 2250, 1620, 1540, 1450, 1390, 1370, 1330, 1315, 1285, 1255, 1220, 1210, 1190, 1160, 1125, 870, 780

表 2 2

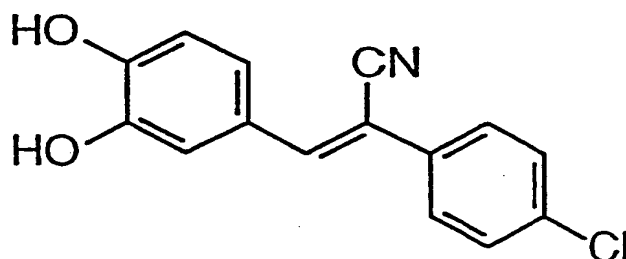
化合物	構造式	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ ppm)	IR (V cm^{-1})
式65b		6.90(1H,d), 7.15(1H,dd), 7.17(1H,d), 7.20(1H,d), 7.25(1H,s), 7.57(1H,d)	3510, 3330, 3120, 2230, 1615, 1595, 1580, 1520, 1510, 1450, 1430, 1370, 1330, 1290, 1270, 1200, 1165, 1120, 985, 900, 860, 820, 740
式67b		2.55(3H,s), 6.78(1H,d), 6.86(1H,d), 7.03(1H,dd), 7.09(1H,d), 7.34(1H,d), 7.44(1H,s)	3540, 3300, 2225, 1620, 1605, 1590, 1530, 1520, 1455, 1385, 1360, 1315, 1290, 1240, 1215, 1200, 1180, 1130, 1120, 1060, 1020, 875, 810, 790, 745
式69b		2.39(3H,s), 6.17(1H,d), 6.87(1H,d), 6.98(1H,d), 7.03(1H,dd), 7.09(1H,d), 7.16(1H,s)	3480, 3280, 3240, 2230, 1625, 1610, 1515, 1445, 1390, 1370, 1355, 1310, 1295, 1280, 1245, 1225, 1205, 1185, 1130, 1115, 1035, 865, 860, 790, 740
式71b		7.05(2H,s), 7.32(1H,s), 7.40(2H,d), 7.54(2H,d)	3425, 2230, 1620, 1600, 1540, 1500, 1455, 1420, 1350, 1210, 1160, 1105, 1040, 825

(参考例 1)

[α -シアノ-4-クロロ-3', 4'-ジヒドロキシスチルベン
の製造]

4-クロロフェニルアセトニトリル (東京化成社製) 758 mg
(5.00 mmol)、3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (東京化成社製) 691 mg (5.00 mmol) 及びエタノール (国産化学社製) 10 ml の混合物に、ピペリジン (和光純薬工業社製) 0.54 ml を添加し、6 時間加熱還流し、空冷し、反応生成物を 1 N 塩酸 100 ml に添加して攪拌し、析出物を濾取し、水洗
10 して酢酸エチルに溶解し、20% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、次いで飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。そののち、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液はヘキサンと酢酸エチルとの比が、5 : 1 ~ 5 : 2 を用いた) により精製し、次の化学式

15



.....式 3 2 b

20

で示される α -シアノ-4-クロロ-3', 4'-ジヒドロキシスチルベン (黄色結晶) 919 mg (収率 67.6%) を得た。

(参考例 2)

[α -シアノ-3'-クロロ-3, 4-ジメトキシスチルベンの製
25 造]

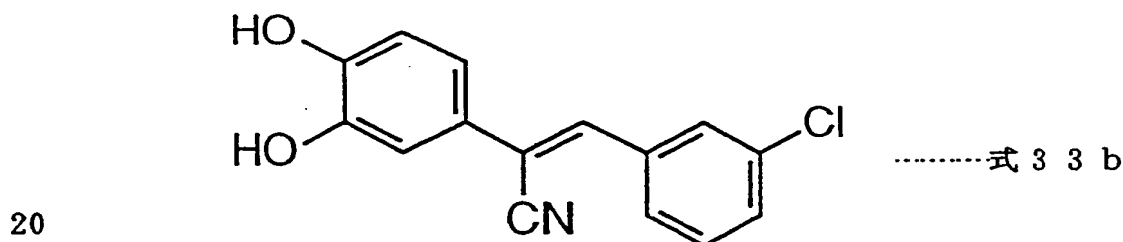
3, 4-ジメトキシフェニルアセトニトリル (東京化成社製) 1.77 g (10.0 mmol) と、3-クロロベンズアルデヒド (東京化成社製) 1.41 g (10.0 mmol) とを、エタノール (国産化学社製) 10 ml に、加熱溶解し、20% 水酸化ナトリウ

ム水溶液 2 滴を添加し、1 夜攪拌し、析出した結晶を濾取し、エタノールで 2 回、次いでヘキサンで 2 回洗浄し、乾燥し、 α -シアノ-3'-クロロ-3,4-ジメトキシスチルベン（黄色結晶）2.35 g（収率 78.3%）を得た。

5 （参考例 3）

[α -シアノ-3'-クロロ-3,4-ジヒドロキシスチルベンの製造]

参考例 2 と同一の方法により得た α -シアノ-3'-クロロ-3,4-ジメトキシスチルベン 600 mg（2.00 mmol）と、
 10 塩化ピリジニウム（和光純薬工業社製）3.5 g（30 mmol）との混合物をアルゴンガス雰囲気下で、予め 210℃ に加熱した油浴上で熔融混合し、同温度で 1 時間攪拌し、空冷し、固化した反応生成物に 2N 塩酸 20 ml を添加して粉碎し、30 分間攪拌し、そののち析出物を濾取し、3 回水洗して乾燥し、シリカゲルショート
 15 カラム（溶出液は酢酸エチルを用いた）により精製し、次の化学式



で示される α -シアノ-3'-クロロ-3,4-ジヒドロキシスチルベン（黄色結晶）436 mg（収率 80.2%）を得た。

（参考例 4）

25 [4-ヨードフェニルアセトニトリルの製造]

p-ヨードトルエン（東京化成社製）4.36 g（20.0 mmol）、N-ブロモコハク酸イミド（東京化成社製）3.9 g（22 mmol）及び四塩化炭素（和光純薬工業社製）60 ml の混合物を白熱灯照射下で 4 時間加熱還流し、4-ヨードベンジルブロミ

ド（白色結晶）2.67 gを得た。次いで予め50℃に加温した0.49 g（10 mmol）のシアン化ナトリウム（国産化学社製）の10 mlジメチルスルホキシド（アルドリッチ社製）溶液に、前記4-ヨードベンジルブロミド1.48 g（5.00 mmol）を
5 添加し、放冷下で3時間攪拌し、固化した反応生成物を水に溶解し、ヘキサンで抽出し、ヘキサンを留去し、4-ヨードフェニルアセトニトリル（白色結晶）0.84 g（収率69%）を得た。

（参考例5）

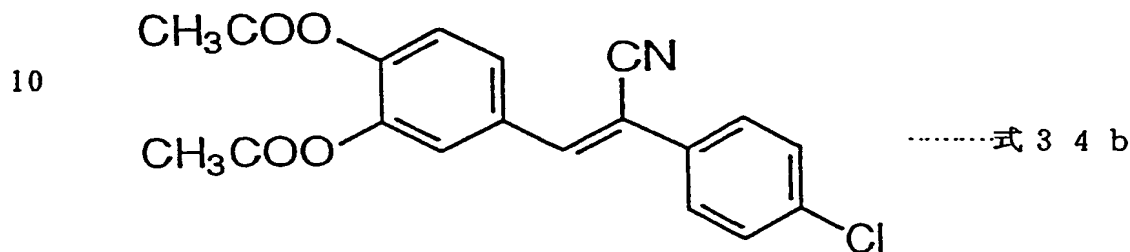
〔4-ブロモチオフェン-2-イルアセトニトリルの製造〕

10 4-ブロモチオフェン-2-カルボキサアルデヒド（アルドリッチ社製）9.55 g（50 mmol）及びエタノール（国産化学社製）100 mlの混合物を、氷浴中で冷却しながら水素化ホウ素ナトリウム（米山薬品社製）3.78 g（100 mmol）を徐々に添加し、全量を添加後室温で1.5時間攪拌し、そののち塩酸酸性
15 として減圧下で濃縮乾固し、残渣を水に溶解し、エーテルで抽出し、油状の4-ブロモチオフェン-2-イルメタノール9.29 g（収率96.0%）を得た。

次いで、前記4-ブロモチオフェン-2-イルメタノール4.83 g（25.0 mmol）に、63 mlの47%臭化水素酸（和光純薬工業社製）を添加し、室温で30分間激しく攪拌し、ペンタン
20 （国産化学社製）で抽出し、淡黄色油状の2-ブロモメチル-4-ブロモチオフェン5.31 g（収率82.8%）を得た。得られた2-ブロモメチル-4-ブロモチオフェン5.12 gを用いたことを除き、参考例4と同一の方法によりシアン化ナトリウムと反応さ
25 せ、副生する α , α -ビス〔（4-ブロモチオフェン-2-イル）メチル〕-4-ブロモチオフェンアセトニトリルを分別再結晶により除去し、4-ブロモチオフェン-2-イルアセトニトリル（白色結晶）1.50 g（収率37.0%）を得た。

実施例30

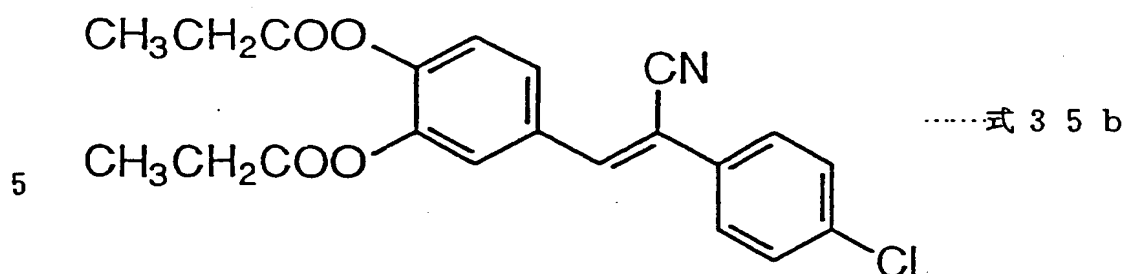
参考例 1 と同一の方法により得た α -シアノ-4-クロロ-3',4'-ジヒドロキシスチルベン 136 mg (0.50 mmol) を無水酢酸 (和光純薬工業社製) 1 ml に懸濁し、氷冷下でトリエチルアミン (国産化学社製) 0.5 ml を添加して攪拌し、そののち室温で 1 夜攪拌し、得られた反応生成物を 1 N 塩酸 15 ml に添加し、30 分間攪拌し、析出した結晶を濾取し、水洗し、乾燥し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、次の化学式



15 示される白色結晶化合物 147 mg (収率 82.6%) を得た。得られた化合物の融点は、119.5~120℃であった。

実施例 31

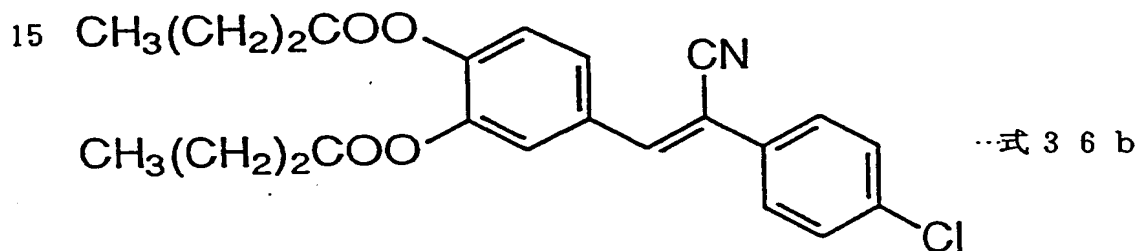
参考例 1 と同一の方法により得た α -シアノ-4-クロロ-3',4'-ジヒドロキシスチルベン 543 mg (2.00 mmol) を塩化メチレン (国産化学社製) 10 ml に懸濁し、トリエチルアミン (国産化学社製) 0.69 ml を添加して攪拌し、得られた橙色澄明な溶液を氷冷し、プロピオニルクロリド (東京化成社製) 0.44 ml を滴下して氷冷下で攪拌し、そののち室温で 1 時間攪拌し、得られた反応液に酢酸エチルを添加し、1 N 塩酸、重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、次の化学式



で示される白色結晶化合物 6 6 4 m g (収率 8 6 . 5 %) を得た。
得られた化合物の融点は、1 0 7 . 0 ~ 1 0 7 . 5 °C であった。

10 実施例 3 2

プロピオニルクロリドの代りに、ブチリルクロリド (東京化成社製) 0 . 5 2 m l を用いたことを除き、実施例 3 1 と同一の方法により、次の化学式



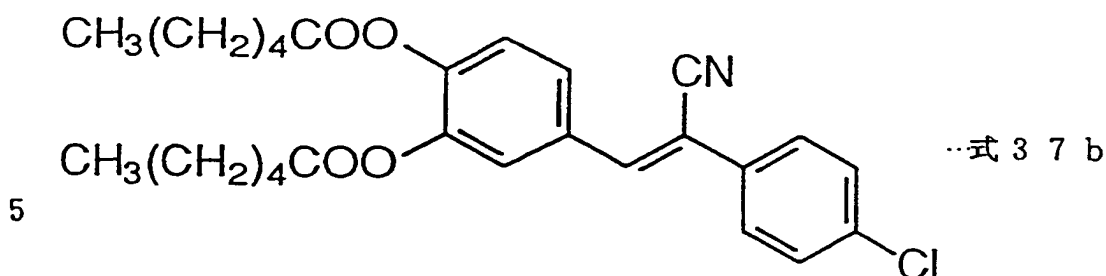
20

で示される白色結晶化合物 7 4 0 m g (収率 8 9 . 8 %) を得た。
得られた化合物の融点は、8 6 . 0 ~ 8 6 . 5 °C であった。

実施例 3 3

プロピオニルクロリドの代りに、ヘキサノイルクロリド (東京化成社製) 0 . 6 9 m l を用いたことを除き、実施例 3 1 と同一の方法により、次の化学式

25

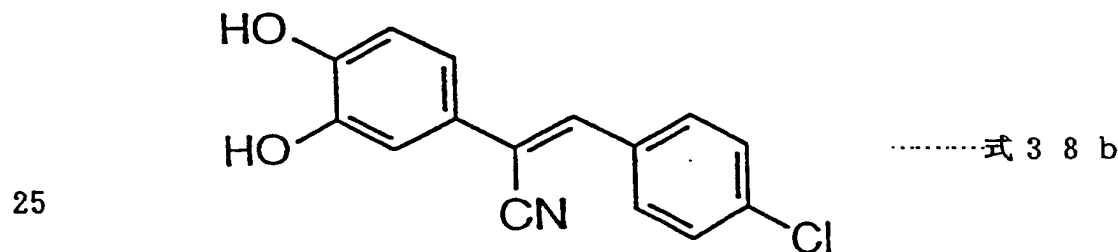


で示される白色結晶化合物 4 2 8 m g (収率 4 5 . 7 %) を得た。
得られた化合物の融点は、6 1 . 5 ~ 6 2 . 0 °C であった。

10 実施例 3 4

3-クロロベンズアルデヒドの代りに、4-クロロベンズアルデヒド (東京化成社製) 1 . 4 1 g (1 0 m m o l) を用いたことを除き、参考例 2 と同一の方法により、 α -シアノ-4'-クロロ-3, 4-ジメトキシスチルベン 2 . 3 9 g (収率 7 9 . 7 %) を得た。

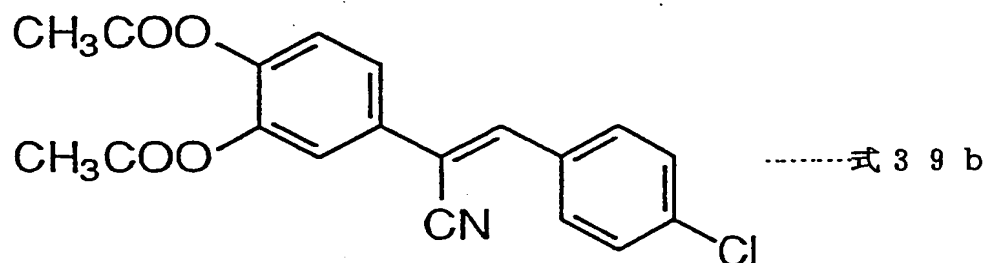
15 α -シアノ-3'-クロロ-3, 4-ジメトキシスチルベンの代りに、前記 α -シアノ-4'-クロロ-3, 4-ジメトキシスチルベン 7 4 9 m g (2 . 5 0 m m o l) を用いたこと及び塩化ピリジニウム (和光純薬工業社製) 2 . 3 g (2 0 m m o l) を用いたことを除き、参考例 3 と同一の方法により、次の化学式



で示される α -シアノ-4'-クロロ-3, 4-ジヒドロキシスチルベン 4 5 5 m g (収率 6 7 . 0 %) を得た。

α -シアノー-4-クロロ-3', 4'-ジヒドロキシスチルベン
の代りに、前記 α -シアノー-4'-クロロ-3, 4-ジヒドロキシ
スチルベン 136 mg (0.50 mmol) を用いたことを除き、
実施例 30 と同一の方法により、次の化学式

5



10

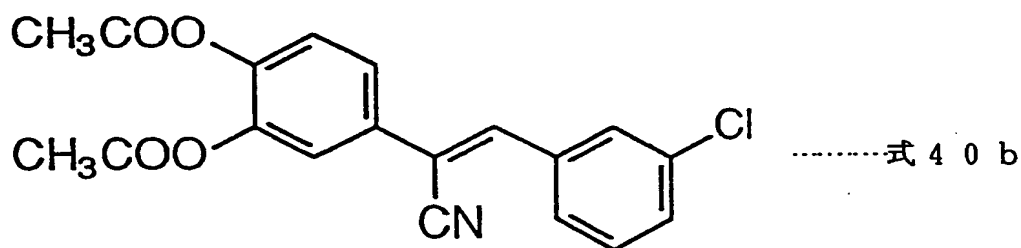
で示される白色結晶化合物 153 mg (収率 86.0%) を得た。
得られた化合物の融点は、130.0 ~ 130.5 °C であった。

実施例 35

15

α -シアノー-4-クロロ-3', 4'-ジヒドロキシスチルベン
の代りに、参考例 3 と同一の方法で得た α -シアノー-3'-クロロ
-3, 4-ジヒドロキシスチルベン 136 mg (0.50 mmol)
) を用いたことを除き、実施例 30 と同一の方法により、次の化学
式

20



25

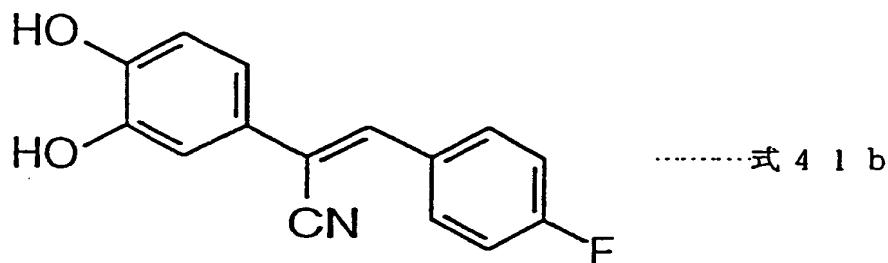
で示される白色結晶化合物 109 mg (収率 61.5%) を得た。
得られた化合物の融点は、114.0 ~ 114.5 °C であった。

実施例 36

3-クロロベンズアルデヒドの代りに、4-フルオロベンズアルデヒド（東京化成社製）1.24 g（10 mmol）を用いたことを除き、参考例2と同一の方法により、 α -シアノ-4'-フルオロ-3,4-ジメトキシスチルベン2.33 g（収率82.2%）を得た。

α -シアノ-3'-クロロ-3,4-ジメトキシスチルベンの代りに、前記 α -シアノ-4'-フルオロ-3,4-ジメトキシスチルベン567 mg（2.00 mmol）を用いたことを除き、参考例3と同一の方法により、次の化学式

10

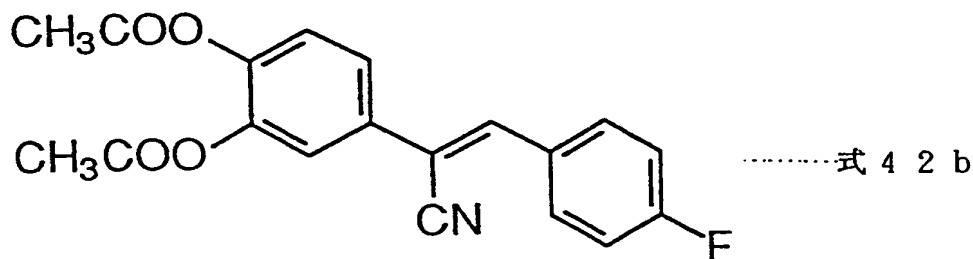


15

で示される α -シアノ-4'-フルオロ-3,4-ジヒドロキシスチルベン432 mg（収率84.6%）を得た。

α -シアノ-4-クロロ-3',4'-ジヒドロキシスチルベンの代りに、前記 α -シアノ-4'-フルオロ-3,4-ジヒドロキシスチルベン128 mg（0.50 mmol）を用いたことを除き、実施例30と同一の方法により、次の化学式

25

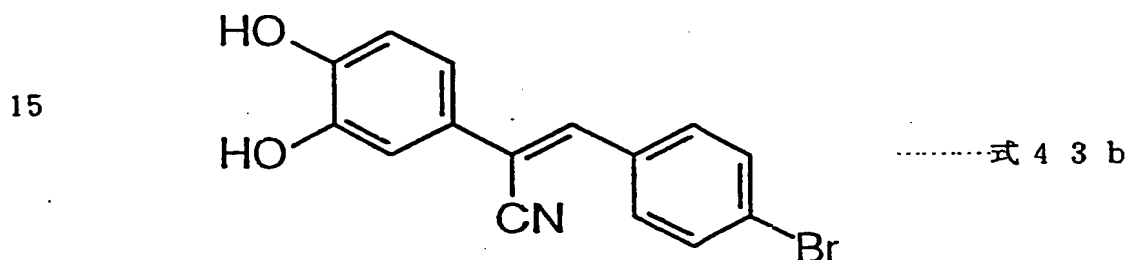


示される白色結晶化合物 151 mg (収率 88.8%) を得た。
得られた化合物の融点は、145.5~146.0℃であった。

実施例 37

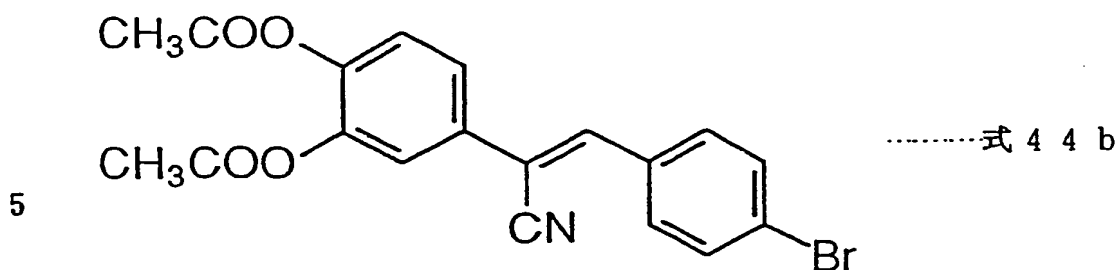
3-クロロベンズアルデヒドの代りに、4-ブロモベンズアルデ
5 ヒド (東京化成社製) 1.85 g (10 mmol) を用いたことを
除き、参考例 2 と同一の方法により、 α -シアノ-4'-ブロモ-
3, 4-ジメトキシスチルベン 3.17 g (収率 92.1%) を得
た。

α -シアノ-3'-クロロ-3, 4-ジメトキシスチルベンの代
10 りに、前記 α -シアノ-4'-ブロモ-3, 4-ジメトキシスチル
ベン 688 mg (2.00 mmol) を用いたことを除き、参考例
3 と同一の方法により、次の化学式



20 で示される α -シアノ-4'-ブロモ-3, 4-ジヒドロキシスチ
ルベン 544 mg (収率 86.0%) を得た。

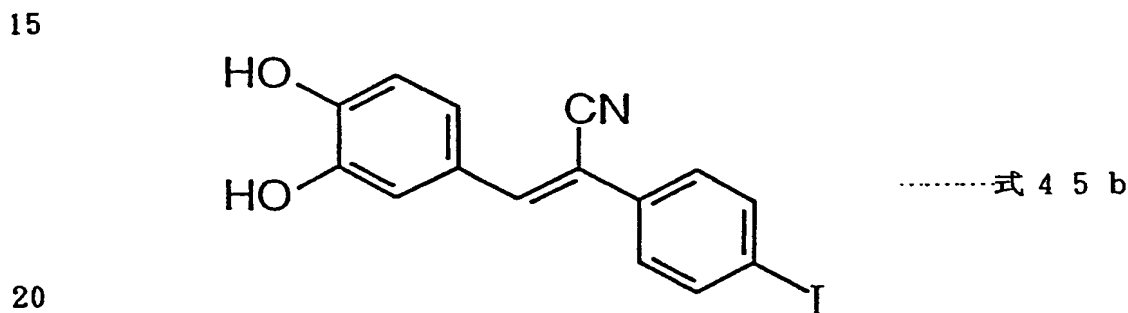
α -シアノ-4-クロロ-3', 4'-ジヒドロキシスチルベン
の代りに、前記 α -シアノ-4'-ブロモ-3, 4-ジヒドロキシ
スチルベン 158 mg (0.50 mmol) を用いたことを除き、
25 実施例 30 と同一の方法により、次の化学式



で示される白色結晶化合物 1 6 3 m g (収率 8 1 . 3 %) を得た。
得られた化合物の融点は、1 2 4 . 5 ~ 1 2 5 . 0 °C であった。

10 実施例 3 8

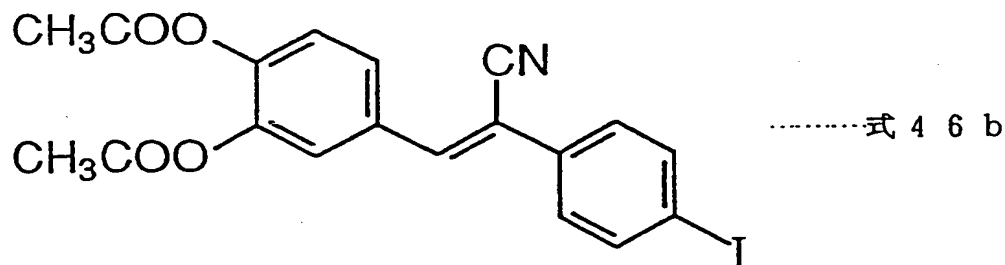
4-クロロフェニルアセトニトリルの代りに、参考例 4 と同一の方法で得た 4-ヨードフェニルアセトニトリル 1 . 2 2 g (5 . 0 m m o l) を用いたことを除き、参考例 1 と同一の方法により、次の化学式



で示される α -シアノー-4-ヨード-3', 4'-ジヒドロキシスチルベン 1 . 3 9 g (収率 7 6 . 4 %) を得た。

α -シアノー-4-クロロ-3', 4'-ジヒドロキシスチルベン
25 の代りに、前記 α -シアノー-4-ヨード-3', 4'-ジヒドロキシスチルベン 1 8 2 m g (0 . 5 0 m m o l) を用いたことを除き、実施例 3 0 と同一の方法により、次の化学式

5



で示される白色結晶化合物 1 8 7 m g (収率 8 3 . 7 %) を得た。
得られた化合物の融点は、1 5 6 . 0 ~ 1 5 6 . 5 ° C であった。

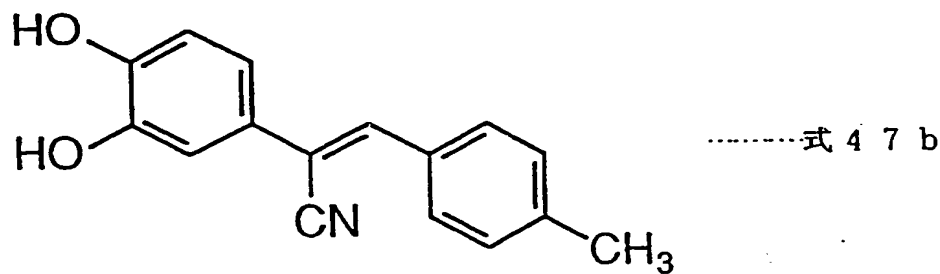
10 実施例 3 9

3-クロロベンズアルデヒドの代りに、4-メチルベンズアルデヒド (和光純薬工業社製) 1 . 2 0 g (1 0 m m o l) を用いたことを除き、参考例 2 と同一の方法により、 α -シアノ-4'-メチル-3, 4-ジメトキシスチルベン 2 . 2 0 g (収率 7 8 . 8 %)

15 を得た。

α -シアノ-3'-クロロ-3, 4-ジメトキシスチルベンの代りに、前記 α -シアノ-4'-メチル-3, 4-ジメトキシスチルベン 5 5 9 m g (2 . 0 0 m m o l) を用いたことを除き、参考例 3 と同一の方法により、次の化学式

20

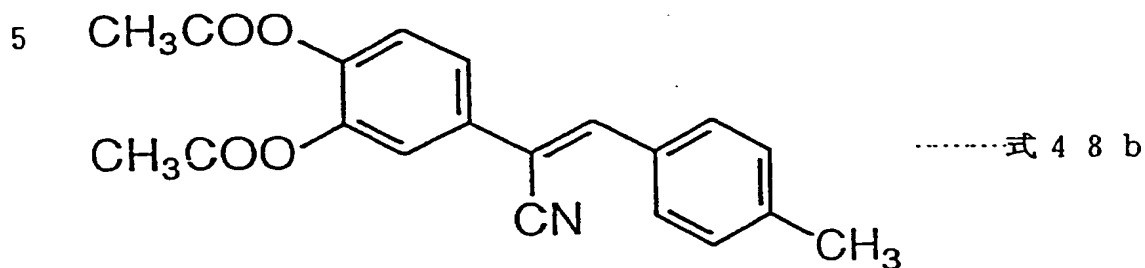


25

で示される α -シアノ-4'-メチル-3, 4-ジヒドロキシスチルベン 4 3 8 m g (収率 8 7 . 1 %) を得た。

α -シアノ-4-クロロ-3', 4'-ジヒドロキシスチルベン

の代りに、前記 α -シアノ-4'-メチル-3,4-ジヒドロキシ
スチルベン 126 mg (0.50 mmol) を用いたことを除き、
実施例 30 と同一の方法により、次の化学式



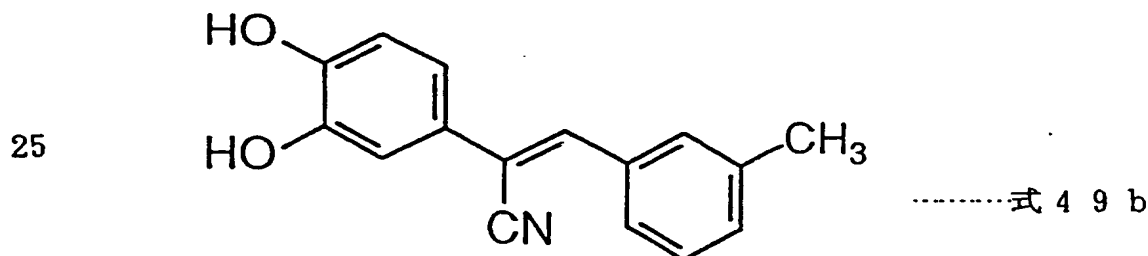
10

で示される白色結晶化合物 144 mg (収率 85.7%) を得た。
得られた化合物の融点は、130.5~131.0℃であった。

実施例 40

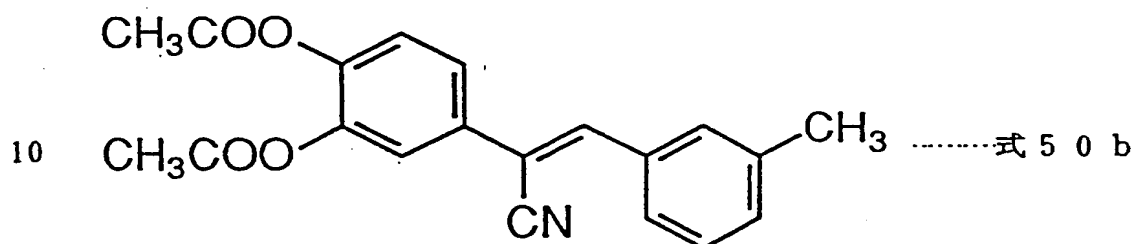
3-クロロベンズアルデヒドの代りに、3-メチルベンズアルデ
15 ヒド (和光純薬工業社製) 1.20 g (10.0 mmol) を用い
たことを除き、参考例 2 と同一の方法により、 α -シアノ-3'-
メチル-3,4-ジメトキシスチルベン 1.13 g (収率 40.5
%) を得た。

α -シアノ-3'-クロロ-3,4-ジメトキシスチルベンの代
20 りに、前記 α -シアノ-3'-メチル-3,4-ジメトキシスチル
ベン 559 mg (2.00 mmol) を用いたことを除き、参考例
3 と同一の方法により、次の化学式



で示される α -シアノ-3'-メチル-3,4-ジヒドロキシスチルベン 294 mg (収率 58.5%) を得た。

α -シアノ-4-クロロ-3',4'-ジヒドロキシスチルベンの代りに、前記 α -シアノ-3'-メチル-3,4-ジヒドロキシ
5 スチルベン 126 mg (0.50 mmol) を用いたことを除き、
実施例 30 と同一の方法により、次の化学式

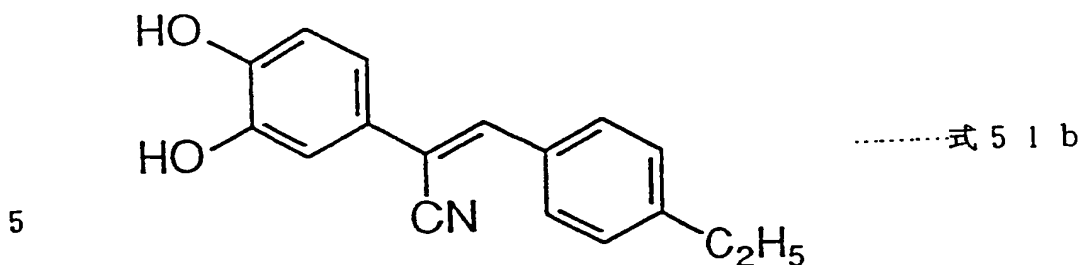


で示される白色結晶化合物 102 mg (収率 61.0%) を得た。
15 得られた化合物の融点は、87.5~88.0℃であった。

実施例 41

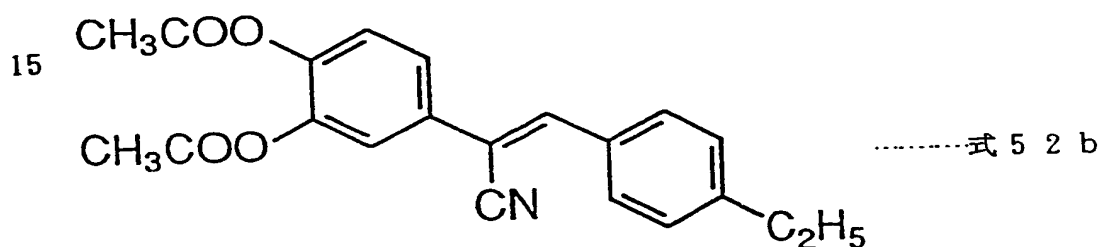
3-クロロベンズアルデヒドの代りに、4-エチルベンズアルデ
ヒド (東京化成社製) 1.34 g (10.0 mmol) を用いたこ
とを除き、参考例 2 と同一の方法により、 α -シアノ-4'-エチ
20 ル-3,4-ジメトキシスチルベン 1.79 g (収率 61.0%)
を得た。

α -シアノ-3'-クロロ-3,4-ジメトキシスチルベンの代
りに、前記 α -シアノ-4'-エチル-3,4-ジメトキシスチル
ベン 587 mg (2.00 mmol) を用いたことを除き、参考例
25 3 と同一の方法により、次の化学式



で示される α -シアノー-4'-エチル-3,4-ジヒドロキシスチルベン 448 mg (収率 84.4%) を得た。

- 10 α -シアノー-4-クロロ-3',4'-ジヒドロキシスチルベンの代りに、前記 α -シアノー-4'-エチル-3,4-ジヒドロキシスチルベン 133 mg (0.50 mmol) を用いたことを除き、実施例 30 と同一の方法により、次の化学式



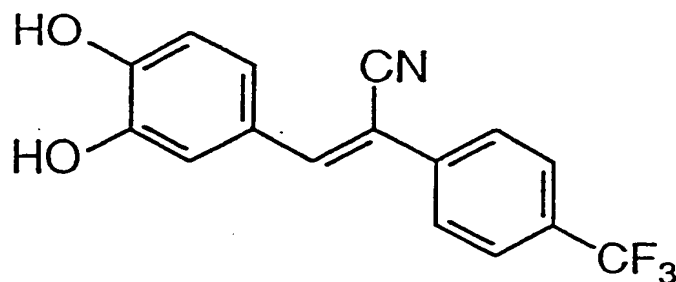
20

で示される白色結晶化合物 131 mg (収率 74.8%) を得た。
得られた化合物の融点は、90.5~91.0℃であった。

実施例 42

- 25 4-クロロフェニルアセトニトリルの代りに、4-トリフルオロメチルフェニルアセトニトリル (アルドリッチ社製) 926 mg (5.00 mmol) を用いたことを除き、参考例 1 と同一の方法により、次の化学式

5

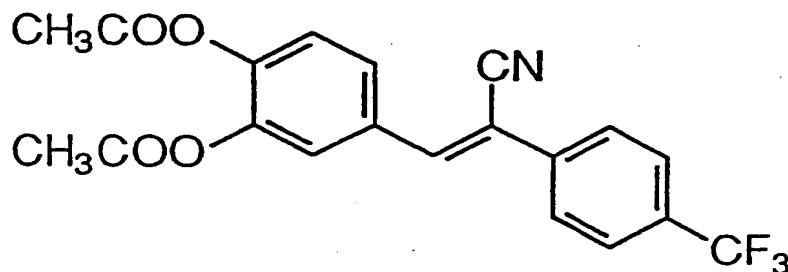


.....式 5 3 b

で示される α -シアノー-4-トリフルオロメチル-3', 4'-ジヒドロキシスチルベン 657 mg (収率 87.4%) を得た。

- 10 α -シアノー-4-クロロ-3', 4'-ジヒドロキシスチルベンの代りに、前記 α -シアノー-4-トリフルオロメチル-3', 4'-ジヒドロキシスチルベン 153 mg (0.50 mmol) を用いたことを除き、実施例 30 と同一の方法により、次の化学式

15



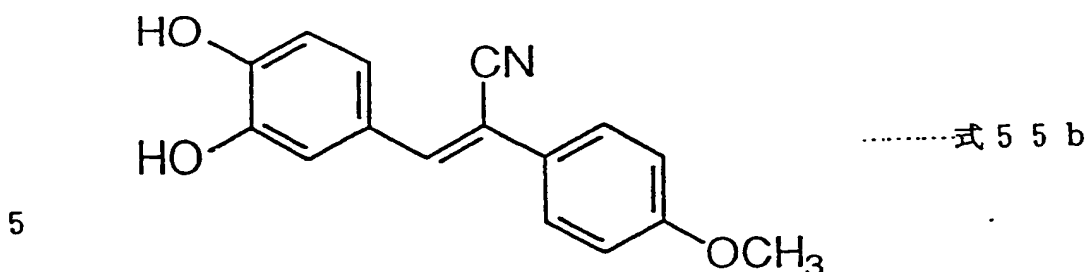
.....式 5 4 b

20

で示される白色結晶化合物 120 mg (収率 61.6%) を得た。得られた化合物の融点は、138.5 ~ 139.0 °C であった。

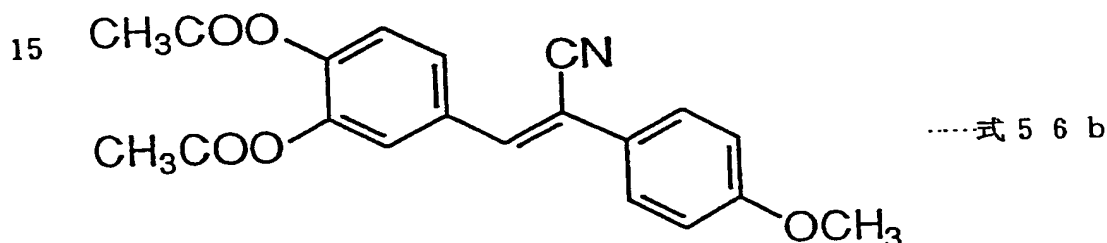
実施例 43

- 25 4-クロロフェニルアセトニトリルの代りに、4-メトキシフェニルアセトニトリル (アルドリッチ社製) 736 mg (5.00 mmol) を用いたことを除き、参考例 1 と同一の方法により、次の化学式



で示される α -シアノー-4-メトキシ-3', 4'-ジヒドロキシスチルベン 214 mg (収率 16.0%) を得た。

- 10 α -シアノー-4-クロロ-3', 4'-ジヒドロキシスチルベンの代りに、前記 α -シアノー-4-メトキシ-3', 4'-ジヒドロキシスチルベン 134 mg (0.50 mmol) を用いたことを除き、実施例 30 と同一の方法により、次の化学式



20

で示される淡黄色結晶化合物 87 mg (収率 50%) を得た。得られた化合物の融点は、131.0 ~ 131.5 °C であった。

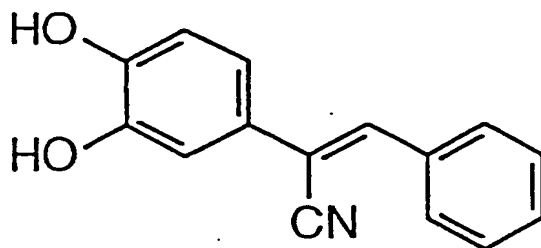
実施例 44

- 25 3-クロロベンズアルデヒドの代りに、ベンズアルデヒド (和光純薬工業社製) 1.06 g (10.0 mmol) を用いたことを除き、参考例 2 と同一の方法により、 α -シアノー-3, 4-ジメトキシスチルベン 2.62 g (収率 98.9%) を得た。

α -シアノー-3'-クロロ-3, 4-ジメトキシスチルベンの代りに、前記 α -シアノー-3, 4-ジメトキシスチルベン 531 mg

(2.00 mmol) を用いたことを除き、参考例 3 と同一の方法により、次の化学式

5

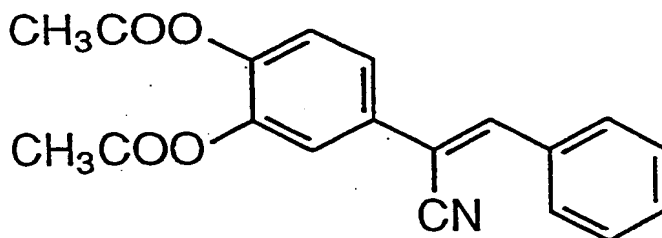


.....式 5 7 b

で示される α -シアノ-3,4-ジヒドロキシスチルベン 253 mg (収率 53.4%) を得た。

α -シアノ-4-クロロ-3',4'-ジヒドロキシスチルベンの代りに、前記 α -シアノ-3,4-ジヒドロキシスチルベン 119 mg (0.50 mmol) を用いたことを除き、実施例 30 と同一の方法により、次の化学式

15



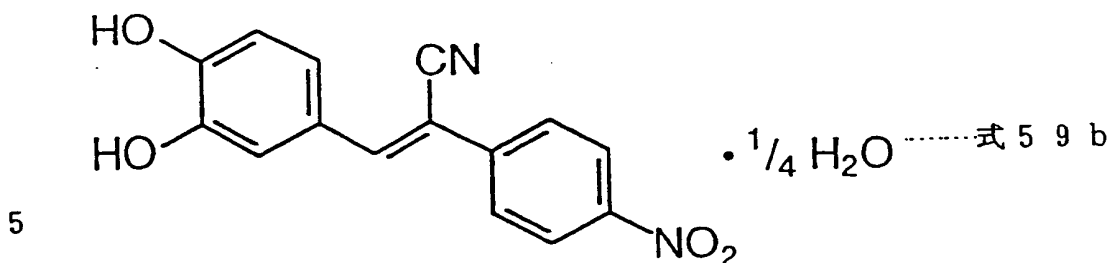
.....式 5 8 b

20

で示される白色結晶化合物 113 mg (収率 70.2%) を得た。得られた化合物の融点は、148.5~149.0℃であった。

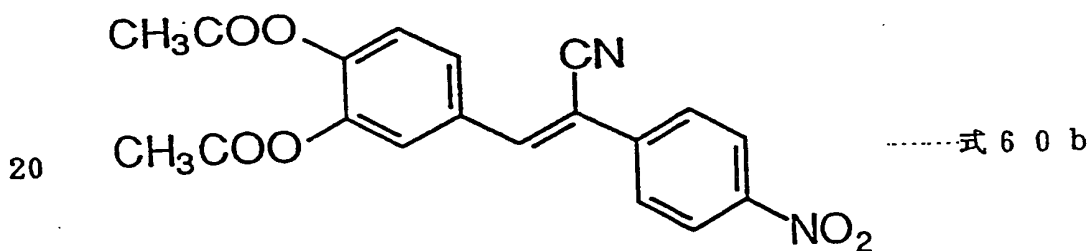
実施例 45

25 4-クロロフェニルアセトニトリルの代りに、4-ニトロフェニルアセトニトリル (アルドリッチ社製) 811 mg (5.00 mmol) を用いたこと、室温で4時間攪拌したこと、及び精製をエタノール-水からの再結晶法によったことを除き、参考例 1 と同一の方法により、次の化学式



で示される α -シアノー-4-ニトロ-3', 4'-ジヒドロキシスチルベン・1/4水和物 1.18 g (収率 82.3%) を得た。

- 10 α -シアノー-4-クロロ-3', 4'-ジヒドロキシスチルベンの代りに、前記 α -シアノー-4-ニトロ-3', 4'-ジヒドロキシスチルベン・1/4水和物 144 mg (0.50 mmol) を用いたこと、プロピオニルクロリドの代りにアセチルクロリド (和光純薬工業社製) 0.11 ml を用いたこと、及びトリエチルアミン
- 15 (国産化学社製) 0.21 ml を用いたことを除き、実施例 31 と同一の方法により、次の化学式



で示される黄色結晶化合物 110 mg (収率 60.2%) を得た。

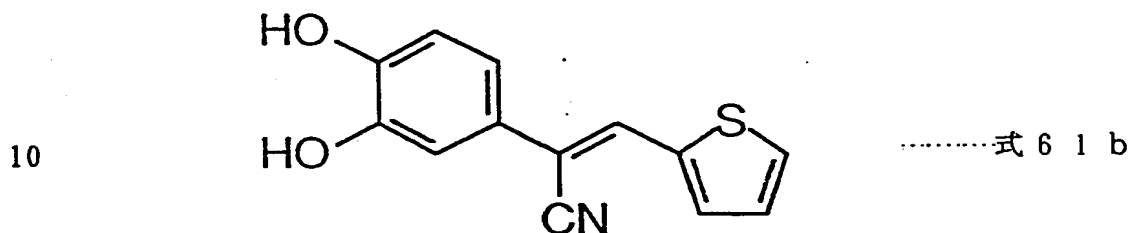
- 25 得られた化合物の融点は、173.5 ~ 174.0 °C であった。

実施例 46

3-クロロベンズアルデヒドの代りに、チオエフェン-2-カルボキサルデヒド (東京化成社製) 1.12 g (10.0 mmol) を用いたことを除き、参考例 2 と同一の方法により、 α - (チオ

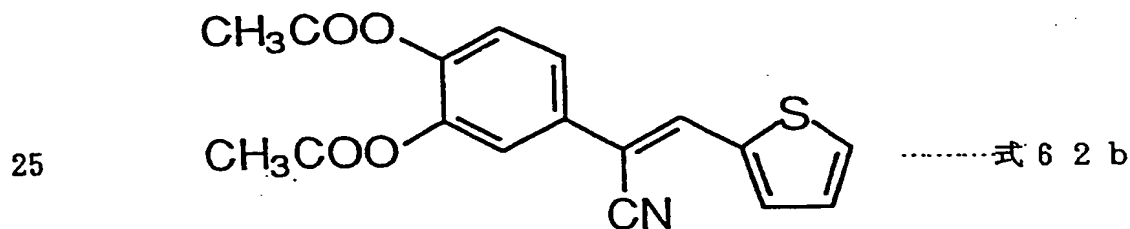
フェン-2-イルメチリデン)-3,4-ジメトキシベンゼンアセ
トニトリル 2.49 g (収率 91.9%) を得た。

α -シアノ-3'-クロロ-3,4-ジメトキシスチルベン
の代りに、前記 α -(チオフェン-2-イルメチリデン)-3,4-ジ
メトキシベンゼンアセトニトリル 543 mg (2.00 mmol)
を用いたことを除き、参考例 3 と同一の方法により、次の化学式



で示される α -(チオフェン-2-イルメチリデン)-3,4-ジ
ヒドロキシベンゼンアセトニトリル 344 mg (収率 70.7%)
を得た。

α -シアノ-4'-クロロ-3',4'-ジヒドロキシスチルベン
の代りに、前記 α -(チオフェン-2-イルメチリデン)-3,4-
ジヒドロキシベンゼンアセトニトリル 122 mg (0.50 mm
ol) を用いたことを除き、実施例 30 と同一の方法により、次の
化学式



で示される淡褐色結晶化合物 122 mg (収率 74.4%) を得た

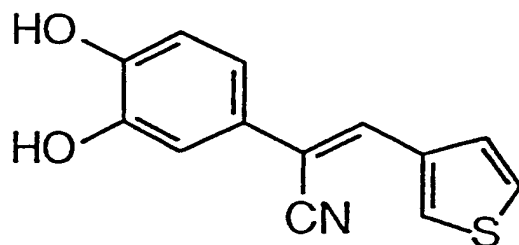
。得られた化合物の融点は、162.0～162.5℃であった。

実施例 47

3-クロロベンズアルデヒドの代りに、チオフエン-3-カルボキサルデヒド（東京化成社製）1.12g（10.0mmol）を用いたことを除き、参考例2と同一の方法により、 α -(チオフエン-3-イルメチリデン)-3,4-ジメトキシベンゼンアセトニトリル2.12g（収率78.2%）を得た。

α -シアノ-3'-クロロ-3,4-ジメトキシスチルベン
の代りに、前記 α -(チオフエン-3-イルメチリデン)-3,4-ジメトキシベンゼンアセトニトリル543mg（2.00mmol）を用いたことを除き、参考例3と同一の方法により、次の化学式

15

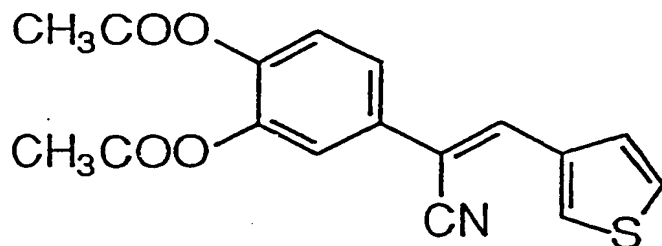


.....式 63b

で示される α -(チオフエン-3-イルメチリデン)-3,4-ジヒドロキシベンゼンアセトニトリル344mg（収率70.7%）を得た。

α -シアノ-4-クロロ-3',4'-ジヒドロキシスチルベン
の代りに、前記 α -(チオフエン-3-イルメチリデン)-3,4-ジヒドロキシベンゼンアセトニトリル122mg（0.50mmol）を用いたことを除き、実施例30と同一の方法により、次の化学式

5



.....式 6 4 b

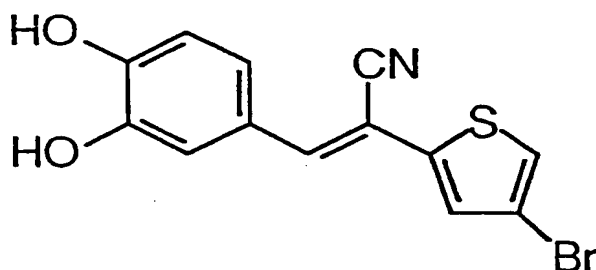
で示される淡褐色結晶化合物 121 mg (収率 74.2%) を得た。
得られた化合物の融点は、143.5~144.0℃であった。

10

実施例 48

4-クロロフェニルアセトニトリルの代りに、参考例 5 と同一の方法により得た 4-ブロモチオフェン-2-イルアセトニトリル 1.01 g (5.00 mmol) を用いたことを除き、参考例 1 と同一の方法により、次の化学式

15



.....式 6 5 b

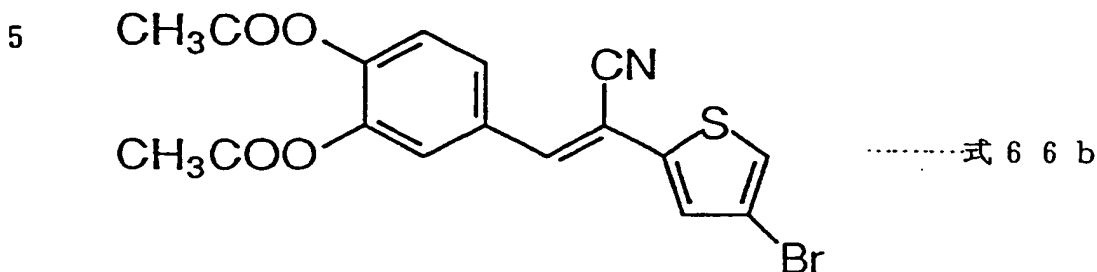
20

で示される α -(3,4-ジヒドロキシベンジリデン)-4-ブロモチオフェン-2-アセトニトリル 1.05 g (収率 65.0%) を得た。

25

α -シアノ-4-クロロ-3',4'-ジヒドロキシスチルベン
の代りに、前記 α -(3,4-ジヒドロキシベンジリデン)-4-
ブロモチオフェン-2-アセトニトリル 161 mg (0.50 mmol) を用いたこと、プロピオニルクロリドの代りにアセチルクロ

リド（和光純薬工業社製） 0.11 ml を用いたこと、及びトリエチルアミン（国産化学社製） 0.21 ml を用いたことを除き、実施例 31 と同一の方法により、次の化学式



10

で示される淡黄色化合物 150 mg（収率 73.8%）を得た。得られた化合物の融点は、125.5～126.0℃であった。

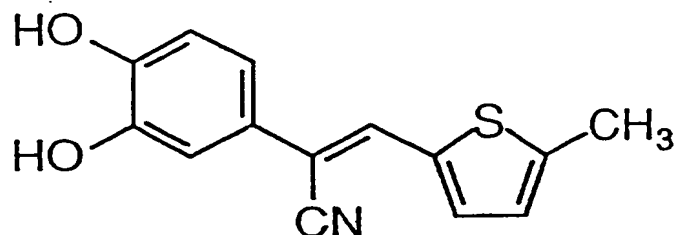
実施例 49

3-クロロベンズアルデヒドの代りに、5-メチルチオフェン-2-カルボキサルデヒド（東京化成社製）1.26 g（10.0 mmol）を用いたことを除き、参考例 2 と同一の方法により、α-（5-メチルチオフェン-2-イルメチリデン）-3,4-ジメトキシベンゼンアセトニトリル 2.36 g（収率 82.8%）を得た。

20 α-シアノ-3'-クロロ-3,4-ジメトキシスチルベンの代りに、前記 α-（5-メチルチオフェン-2-イルメチリデン）-3,4-ジメトキシベンゼンアセトニトリル 571 mg（2.00 mmol）を用いたことを除き、参考例 3 と同一の方法により、次の化学式

25

5

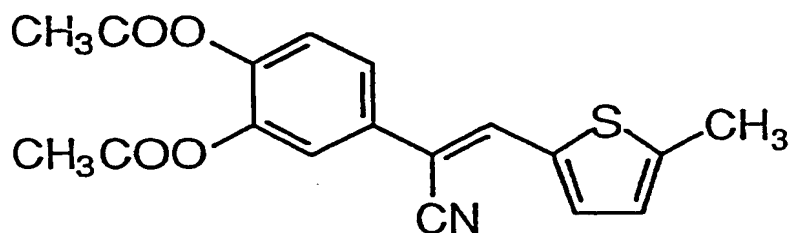


.....式 6 7 b

で示される α - (5 - メチルチオフェン - 2 - イルメチリデン) - 3, 4 - ジヒドロキシベンゼンアセトニトリル 4 0 0 m g (収率 7 7 . 8 %) を得た。

α - シアノ - 4 - クロロ - 3', 4' - ジヒドロキシスチルベン の代りに、前記 α - (5 - メチルチオフェン - 2 - イルメチリデン) - 3, 4 - ジヒドロキシベンゼンアセトニトリル 1 2 9 m g (0 . 5 0 m m o l) を用いたことを除き、実施例 3 0 と同一の方法により、次の化学式

20



.....式 6 8 b

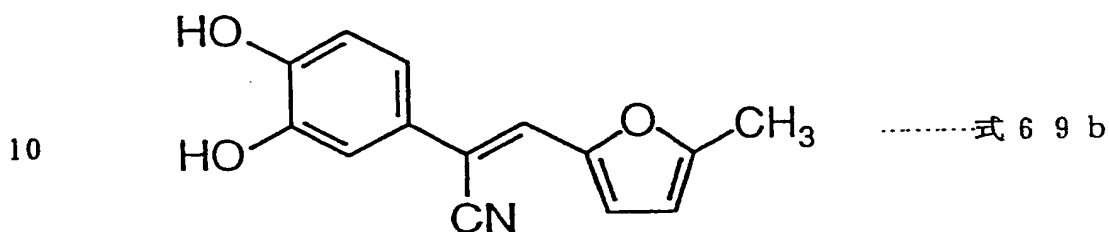
で示される橙色化合物 1 4 1 m g (収率 8 2 . 8 %) を得た。得られた化合物の融点は、1 6 1 . 0 ~ 1 6 1 . 5 °C であった。

25 実施例 5 0

3 - クロロベンズアルデヒドの代りに、5 - メチルフラン - 2 - カルボキサアルデヒド (和光純薬工業社製) 1 . 1 0 g (1 0 . 0 m m o l) を用いたことを除き、参考例 2 と同一の方法により、 α - (5 - メチルフラン - 2 - イルメチリデン) - 3, 4 - ジメトキ

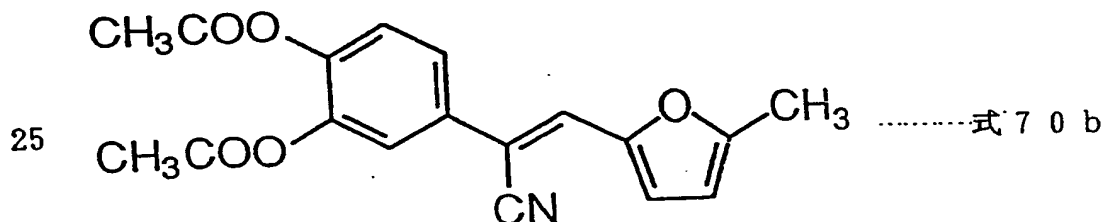
シベンゼンアセトニトリル 2.16 g (収率 80.3%) を得た。

α -シアノ-3'-クロロ-3,4-ジメトキシスチルベン
の代りに、前記 α -(5-メチルフラン-2-イルメチリデン)-3,
4-ジメトキシベンゼンアセトニトリル 539 mg (2.00 mm
5 01) を用いたことを除き、参考例 3 と同一の方法により、次の化
学式



で示される α -(5-メチルフラン-2-イルメチリデン)-3,
15 4-ジヒドロキシベンゼンアセトニトリル 320 mg (収率 66.
3%) を得た。

α -シアノ-4-クロロ-3',4'-ジヒドロキシスチルベン
の代りに、前記 α -(5-メチルフラン-2-イルメチリデン)-
3,4-ジヒドロキシベンゼンアセトニトリル 121 mg (0.5
20 0 mm o 1) を用いたことを除き、実施例 30 と同一の方法により
、次の化学式

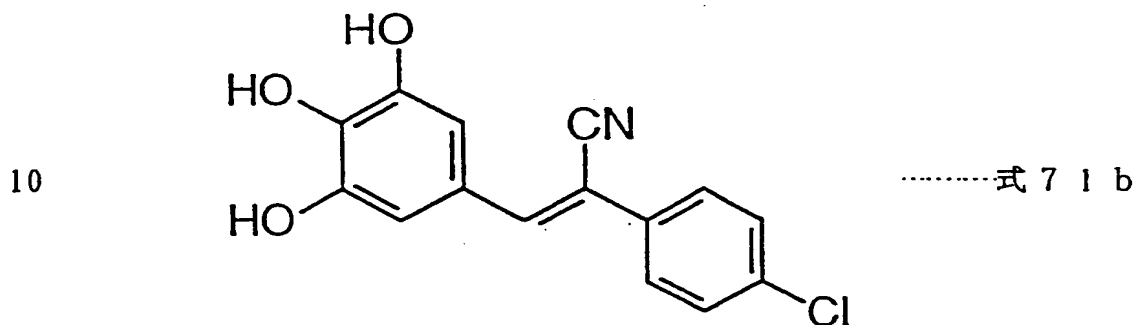


で示される黄色化合物 31 mg (収率 19%) を得た。得られた化

合物の融点は、199.5～200.0℃であった。

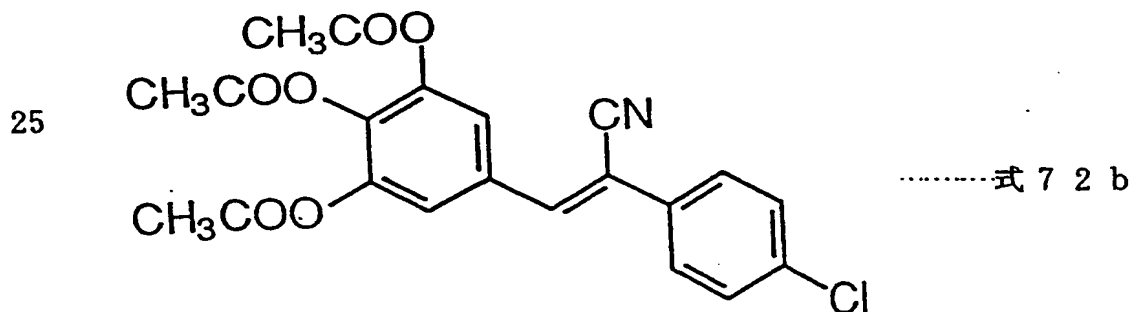
実施例 5 1

3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒドの代りに、3, 4, 5-トリヒドロキシベンズアルデヒド（アルドリッチ社製）771mg（5.00mmol）を用いたことを除き、参考例1と同一の方法により、次の化学式



15 示される α -シアノー-4-クロロ-3', 4', 5'-トリヒドロキシスチルベン 344mg（収率 23.9%）を得た。

α -シアノー-4-クロロ-3', 4'-ジヒドロキシスチルベンの代りに、前記 α -シアノー-4-クロロ-3', 4', 5'-トリヒドロキシスチルベン 144mg（0.50mmol）を用いたこと、プロピオニルクロリドのかわりにアセチルクロリド（和光純薬工業社製）0.14mlを用いたこと、及びトリエチルアミン（国産化学社製）0.28mlを用いたことを除き、実施例31と同一の方法により、次の化学式



で示される白色化合物 191 mg (収率 92.4%) を得た。得られた化合物の融点は、203.0 ~ 203.5 °C であった。

実施例 5 2

- 1錠当たり次の割合の組成からなる混合物を調製し、常法により
5錠剤機により打錠し、本発明の 12-リボキシゲナーゼを選択的に
阻害する医薬を製造した。

	実施例 3 4 で得た化合物	20.0 (mg)
	乳糖 (岩城製薬社製)	40.0
	トウモロコシ澱粉 (吉田製薬社製)	15.0
10	ステアリン酸マグネシウム (太平化学社製)	0.4
	カルボキシメチルセルロースカルシウム (ニチリン化学工業社製)	20.0

実施例 5 3

- 15 1カプセル当たり次の割合の組成からなる混合物を調製し、常法
によりゼラチン・カプセルに充填し、本発明の 12-リボキシゲナ
ーゼを選択的に阻害する医薬を製造した。

	実施例 3 4 で得た化合物	20.0 (mg)
	乳糖 (岩城製薬社製)	40.0
20	微粉末セルロース (日本ソーダ社製)	30.0
	ステアリン酸マグネシウム (太平化学社製)	3.0

- 以下の実施例において製造した本発明の化合物の核磁気共鳴スペ
クトル及び赤外線吸収スペクトルの測定値を表 2 4 に示した。また
25、核磁気共鳴スペクトル [$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz)] は、テ
トラメチルシランを内部標準として重メチルスルホキシド (DMS
O-d₆) 溶媒中で、赤外線吸収スペクトルは、KBr 錠剤法で、
それぞれ測定した。

表 2 4

化合物	構造式	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , δ ppm)	IR (V cm ⁻¹)
式 2 2 c		6.88(1H,d), 7.29(1H,d), 7.47(1H,l), 7.52(1H,l), 7.55(1H,s), 7.60(1H,s), 8.02(1H,s), 8.06(1H,d), 8.09(1H,d)	3520, 3325, 2225, 1620, 1590, 1530, 1455, 1430, 1370, 1300, 1290, 1270, 1240, 1200, 1165, 1120, 1110, 755, 735
式 2 3 c		6.89(1H,d), 7.35(1H,dd), 7.57(2H,m), 7.60(1H,d), 7.92(1H,dd), 7.94(1H,dd), 7.96(1H,s), 8.02(2H,d), 8.19(1H,d)	3440, 3350, 3060, 2230, 1610, 1580, 1520, 1460, 1350, 1315, 1305, 1290, 1230, 1195, 1130, 1115, 860, 820, 810, 755, 740
式 2 4 c		6.87(1H,d), 7.13(1H,dd), 7.21(1H,d), 7.60(2H,m), 7.92(1H,s), 7.97(2H,m), 8.03(1H,d), 8.06(1H,dd), 8.37(1H,d)	3300, 3070, 2225, 1605, 1535, 1450, 1440, 1380, 1300, 1280, 1230, 1130, 1110, 860, 810, 740
式 2 5 c		6.88(1H,d), 7.21(1H,dd), 7.28(1H,d), 7.63(3H,m), 7.93(1H,d), 8.03(2H,m), 8.12(1H,m), 8.41(1H,s)	3560, 3450, 3375, 3060, 2220, 1605, 1525, 1440, 1350, 1295, 1215, 1205, 1180, 1120, 800, 775, 760
式 2 6 c		6.86(1H,d), 7.13(1H,dd), 7.19(1H,d), 7.32(1H,l), 7.43(1H,l), 7.45(1H,s), 7.62(1H,d), 7.74(1H,s), 7.76(1H,d)	3400, 3075, 2230, 1620, 1530, 1450, 1445, 1360, 1305, 1275, 1210, 1190, 1135, 960, 865, 820, 795, 655, 640

(参考例 6)

[α -(3, 4-ジメトキシフェニル)- β -(ナフタレン-2-イル)アクリロニトリルの製造]

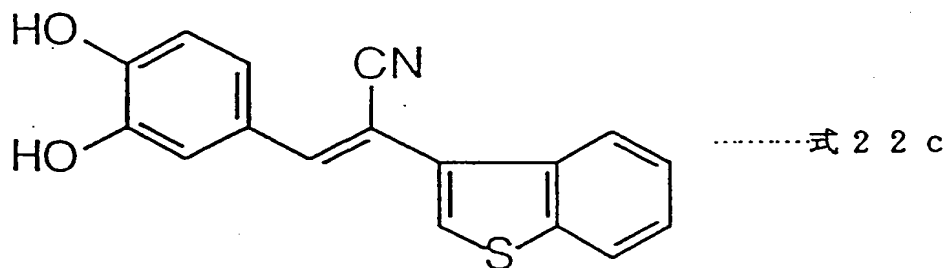
3, 4-ジメトキシフェニルアセトニトリル (東京化成社製)

- 5 1. 77 g (10. 0 mmol), 2-ナフトアルデヒド (東京化成社製) 1. 56 g (10. 0 mmol) 及びエタノール (国産化学社製) 30 ml 混合物を加熱溶解させ、20%水酸化ナトリウム水溶液 2 滴を添加し、放冷下で一夜攪拌した。析出した結晶を濾取し、エタノール、次いでヘキサンで順次洗浄し、乾燥して黄色結晶
- 10 化合物 α -(3, 4-ジメトキシフェニル)- β -(ナフタレン-2-イル)アクリロニトリル 2. 60 g (収率 82. 5%) を得た。

実施例 5 4

- チアナフテン-3-アセトニトリル (ランカスター社製) 866
- 15 mg (5. 00 mmol) と、3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (東京化成社製) 691 mg (5. 00 mmol) のエタノール (国産化学社製) 10 ml 混合物に、ピペリジン (和光純薬工業社製) 0. 54 ml を添加して、これを 8 時間加熱環流した。のち空冷し、反応混合物を 100 ml の 1N 塩酸中に添加して攪拌し、
- 20 析出物を濾取し、十分水洗し、酢酸エチルに溶解し、20%亜硫酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、次いで飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液は酢酸エチル:ヘキサンの比が 1:10~6:10 を用いた) により精製し、次の式 22 c
- 25 の化学式

5

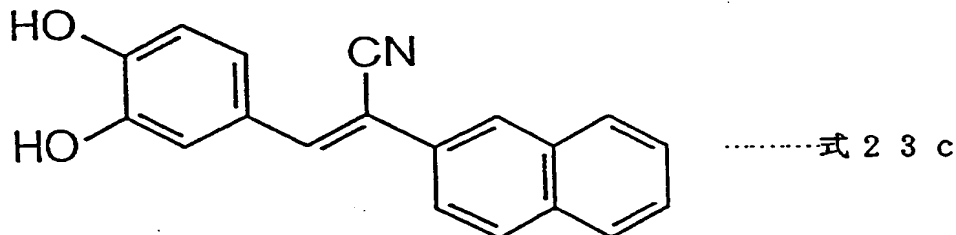


で示される黄色結晶化合物 580 mg (収率 39.5%) を得た。
得られた化合物の融点は、151.5 ~ 152.5 °C であった。

10 実施例 5 5

チアナフテン-3-アセトニトリルの代りに、ナフタレン-2-アセトニトリル (アルドリッチ社製) 836 mg (5.00 mmol) を用いたことを除き、実施例 5 4 と同一の方法により、次の式 2 3 c の化学式

15



20

で示される黄色結晶化合物 499 mg (収率 34.7%) を得た。
得られた化合物の融点は、206 ~ 207 °C であった。

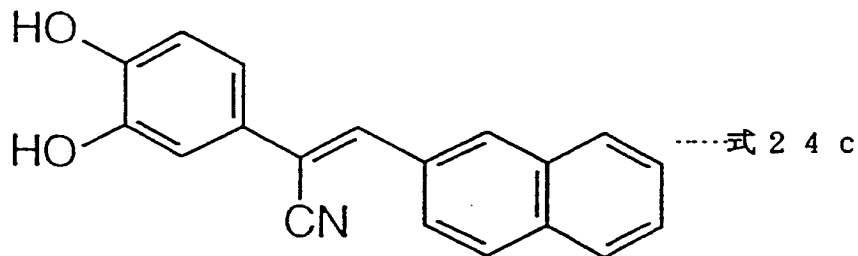
実施例 5 6

25 参考例と同一の方法により得た α -(3,4-ジメトキシフェニル)- β -

(ナフタレン-2-イル) アクリロニトリル 631 mg (2.00 mmol) と、塩化ピリジニウム (和光純薬工業社製) 3.5 g (30 mmol) の混合物を、予め 210 °C に加熱した油浴上で溶融

混合し、同温度で1時間攪拌した。空冷後、固化した反応物に2N塩酸20mlを添加して粉碎し、30分間攪拌し、のち析出物を濾取し、3回水洗して乾燥し、シリカゲルショートカラム（溶出液は酢酸エチルを用いた）により精製し、次の式24cの化学式

5



10

で示される黄色結晶化合物490mg（収率85.3%）を得た。得られた化合物の融点は、166.0～166.5℃であった。

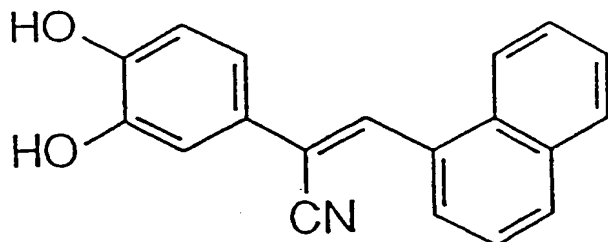
実施例 5 7

15 2-ナフトアルデヒドの代りに、1-ナフトアルデヒド（アルドリッチ社製）1.56g（10.0mmol）を用いたことを除き、参考例と同一の方法により、黄色結晶の α -(3,4-ジメトキシフェニル)- β -(ナフタレン-1-イル)アクリロニトリル2.42g（収率76.8%）を得た。

20 α -(3,4-ジメトキシフェニル)- β -(ナフタレン-2-イル)アクリロニトリルの代りに、前記 α -(3,4-ジメトキシフェニル)- β -(ナフタレン-1-イル)アクリロニトリル631mg（2.00mmol）を用いたことを除き、実施例56と同一の方法により、次の式25cの化学式

25

5



.....式 2 5 c

で示される黄色結晶化合物 524 mg (収率 91.1%) を得た。
得られた化合物の融点は、162~163℃であった。

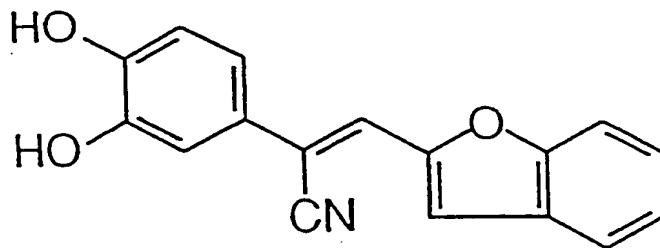
10 実施例 58

2-ナフトアルデヒドの代りに、ベンゾフラン-2-カルボキサルデヒド

(ランカスター社製) 1.46 g (10.0 mmol) を用いたことを除き、参考例と同一の方法により、黄色結晶の α -(3,4-ジメトキシフェニル)- β -(ベンゾフラン-2-イル)アクリロニトリル 2.46 g (収率 80.7%) を得た。

α -(3,4-ジメトキシフェニル)- β -(ナフタレン-2-イル)アクリロニトリルの代りに、前記 α -(3,4-ジメトキシフェニル)- β -(ベンゾフラン-2-イル)アクリロニトリル 611 mg (2.00 mmol) を用いたことを除き、実施例 56 と同一の方法により、次の式 26c の化学式

25



.....式 2 6 c

で示される黄色結晶化合物 457 mg (収率 82.4%) を得た。

得られた化合物の融点は、192～193℃であった。

実施例 59

1錠当たり次の割合の組成からなる混合物を調製し、常法により錠剤機により打錠し、本発明の12-リボキシゲナーゼを選択的に

5 阻害する医薬を製造した。

実施例 58 で得た化合物	20.0 (mg)
乳糖 (岩城製薬社製)	40.0
トウモロコシ澱粉 (吉田製薬社製)	15.0
ステアリン酸マグネシウム (太平化学社製)	0.4
10 カルボキシメチルセルロースカルシウム (ニチリン化学工業社製)	20.0

実施例 60

1カプセル当たり次の割合の組成からなる混合物を調製し、常法
15 によりゼラチン・カプセルに充填し、本発明の12-リボキシゲナーゼを選択的に阻害する医薬を製造した。

実施例 58 で得た化合物	20.0 (mg)
乳糖 (岩城製薬社製)	40.0
微粉末セルロース (日本ソーダ社製)	30.0
20 ステアリン酸マグネシウム (太平化学社製)	3.0

産業上の利用可能性

以上詳述したとおり、本発明は、12-リボキシゲナーゼを選択的に阻害するスチルベン誘導体とスチルベン同族体誘導体、及びこ
25 れらの化合物を有効成分として含有する12-リボキシゲナーゼを選択的に阻害する医薬に係るものであり、また、本発明は、生体内で酵素等の作用により修飾部分が開裂・切断し、12-リボキシゲナーゼを選択的に阻害する物質を生成し得る新規化合物のスチルベン誘導体とスチルベン同族体誘導体、及びこれらの化合物を有効成

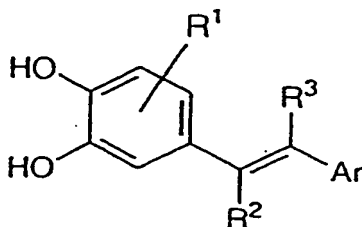
分として含有する 12-リボキシゲナーゼを選択的に阻害し得る医薬に係るものであり、本発明の産業上の利用可能性は、次のとおりである。

- 1) 本発明の化合物は、12-リボキシゲナーゼを強力、かつ高い
5 選択性をもって阻害する作用を有する。
- 2) 本発明の前記化合物を有効成分とする医薬は、動脈硬化、血管
攣縮等の循環器系各種疾患の予防、治療、及びある種の癌の転移
の予防に有用である。
- 3) 本発明の化合物は、低毒性であり、副作用が少なく、12-リ
10 ポキシゲナーゼを選択的に阻害する医薬の有効成分として有効で
ある。
- 4) 本発明の化合物は、生体内で酵素等の作用により修飾部分が開
裂・切断し、12-リボキシゲナーゼを強力、かつ高い選択性を
もって阻害し得る作用を有する。
- 15 5) 本発明の化合物の修飾部分としてのアシル基の種類を種々選択
することにより、本発明の化合物の生体内における開裂・切断を
制御することが可能である。

請求の範囲

1. 次の一般式

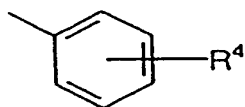
5



.....式 1

〔ただし、式中 R^1 は、水素原子又は水酸基を示し、 R^2 及び R^3 は、水素原子又はシアノ基を示し（ただし、 R^2 と R^3 とは異なっている）、及び Ar は、次の式 2、式 3 又は式 4 の一般式

10



.....式 2

15



.....式 3

20

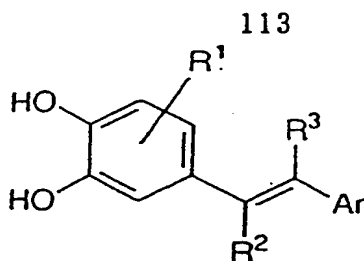


.....式 4

で示される基であり、式中 R^4 は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、又はシアノ基を示す。]

25 で示されるスチルベン誘導体又はスチルベン同族体誘導体。

2. 次の一般式

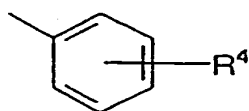


.....式 5

5

〔ただし、式中 R^1 は、水素原子又は水酸基を示し、 R^2 及び R^3 は、水素原子又はシアノ基を示し（ただし、 R^2 と R^3 とは異なる）、及び Ar は、次の式 6、式 7 又は式 8 の一般式

10



.....式 6

15



.....式 7



.....式 8

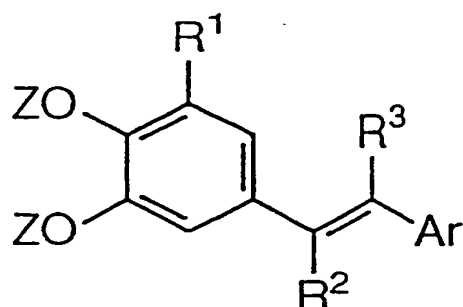
20 で示される基であり、式中 R^4 は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基又はニトロ基を示す。]

25 で示されるスチルベン誘導体及びスチルベン同族体誘導体からなる群より選択される化合物又はそれらの混合物を有効成分として含有する医薬。

3. 次の一般式

114

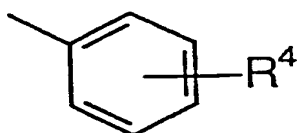
5



.....式 1 b

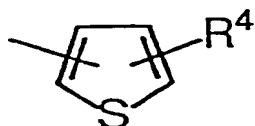
[ただし、式中 R^1 は水素原子又は OZ を示し、 R^2 及び R^3 は水素原子又はシアノ基を示し（ただし、 R^2 と R^3 とは異なっている）、 Ar は次の式 2 b、式 3 b 又は式 4 b の一般式

10



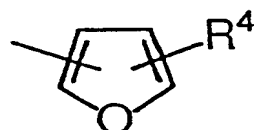
.....式 2 b

15



.....式 3 b

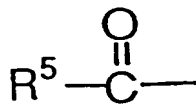
20



.....式 4 b

で示される基であり、式中 R^4 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基又はニトロ基を示し、 Z は各々独立に水素原子又は次の式 5 b の一般式

25



.....式 5 b

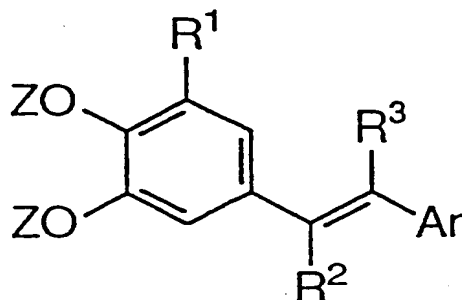
で示される基であり（ただし、全てが水素原子であることはない）、式中 R^5 は、炭素数 1 ~ 20 の直鎖又は分枝アルキル基又はアル

ケニル基を示す。]

で示されるスチルベン誘導体とスチルベン同族体誘導体。

4. 次の一般式

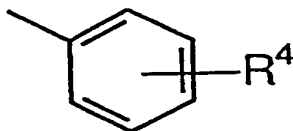
5



.....式 6 b

- 10 [ただし、式中 R^1 は水素原子又は OZ を示し、 R^2 及び R^3 は水素原子又はシアノ基を示し（ただし、 R^2 と R^3 とは異なっている）、 Ar は次の式 7 b、式 8 b 又は式 9 b の一般式

15

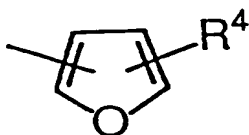


.....式 7 b



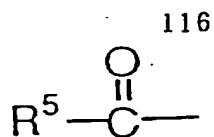
.....式 8 b

20



.....式 9 b

- 25 で示される基であり、式中 R^4 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基又はニトロ基を示し、 Z は各々独立に水素原子又は次の式 10 b の一般式



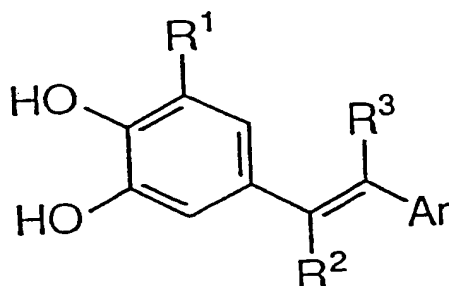
.....式 10 b

で示される基であり（ただし、全てが水素原子であることはない）

- 5、式中 R^5 は、炭素数 1 ～ 20 の直鎖又は分枝アルキル基又はアルケニル基を示す。]

で示されるスチルベン誘導体及びスチルベン同族体誘導体からなる群より選択される化合物又はそれらの混合物を有効成分として含有する医薬。

- 10 5. 次の一般式

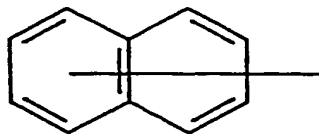


.....式 1 c

15

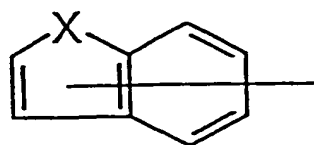
[ただし、式中 R^1 は、水素原子又は水酸基を示し、 R^2 及び R^3 は、水素原子又はシアノ基を示し（ただし、 R^2 と R^3 とは異なっている）、及び Ar は、次の式 2 c 又は式 3 c の一般式

20



.....式 2 c

25



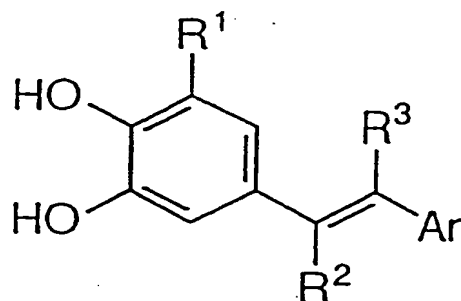
.....式 3 c

で示される基であり、式中 X は、酸素原子又は硫黄原子を示す。]

で示される α , β -ジアリールアクリロニトリル誘導体。

6. 次の一般式

117

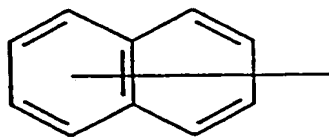


.....式 4 c

5

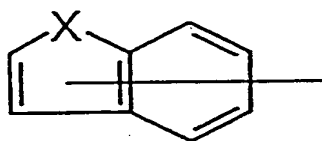
[ただし、式中 R^1 は、水素原子又は水酸基を示し、 R^2 及び R^3 は、水素原子又はシアノ基を示し（ただし、 R^2 と R^3 とは異なっている）、及び Ar は、次の式 5 c 又は式 6 c の一般式

10



.....式 5 c

15



.....式 6 c

で示される基であり、式中 X は、酸素原子又は硫黄原子を示す。] で示される α , β -ジアリールアクリロニトリル誘導体からなる群より選択される化合物又はそれらの混合物を有効成分として含有する

20 医薬。

25



5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00390

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. C1⁵ C07C255/36, 255/37, 255/38, C07D307/42, 307/52, 307/81, 307/83, 333/24, 333/28, 333/32, 333/38, 333/60, A61K31/275, 31/34, 31/38
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁵ C07C255/36-38, C07D307/42, 307/52, 307/79-83, 333/24-38, 333/60, A61K31/275, 31/34, 31/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Journal of the Society of Dyers and Colourists, Vol. 92, No. 1, (1976), H. S. Blair et. al. "The effect of the substrate on the isomerization of model disperse dyes based on stilbene" P. 14-16	1, 3, 5
A	FR, A1, 2257272 (Laboratoires Pharmascience), September 12, 1975 (12. 09. 75) & DE, A1, 2501443 & US, A, 4015017 & CA, A, 1038763	1-6
PA	Chemical Abstracts, Vol. 119, No. 21, (1993), M. Anafi et. al. "Tyrphostin-induced differentiation of mouse erythroleukemia cells" Refer to Abstract No. 216890p, FEBS Lett., 1993, 330(3), 260-264.	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

April 25, 1994 (25. 04. 94)

Date of mailing of the international search report

May 17, 1994 (17. 05. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl.⁵ C07C255/36, 255/37, 255/38, C07D307/42, 307/52, 307/81, 307/83, 333/24, 333/28, 333/32, 333/38, 333/60, A61K31/275, 31/34, 31/38

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁵ C07C255/36-38, C07D307/42, 307/52, 307/79-83, 333/24-38, 333/60, A61K31/275, 31/34, 31/38

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Journal of the Society of Dyers and Colourists, 第92 巻, 第1号, (1976), H. S. Blair et al. 「The effect of the substrate on the isomerization of model disperse dyes based on stilbene」p. 14-16	1, 3, 5
A	FR, A1, 2257272 (Laboratoires Pharmascience), 12. 9月. 1975 (12. 09. 75) & DE, A1, 2501443 & US, A, 4015017 & CA, A, 1038763	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 04. 94

国際調査報告の発送日

17.05.94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

面川 和子 ⑤

4 H 9 3 5 7

電話番号 03-3581-1101 内線

3444

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P A	<p>Chemical Abstracts, 第119巻, 第21号, (1993), M. Anafi et al. 「Tyrphostin-induced differentiation of mouse erythroleukemia cells」 要約番号 216890p 参照, FEBS Lett., 1993. 330(3), 260-264.</p>	1-6

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)